

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 janvier 2001 (25.01.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/05742 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷:

C07C 211/09, 327/30,
323/27, 323/59, C07D 277/22, 277/24, 277/30, 295/14,
A61K 31/14, 31/145, 31/425, A61P 33/06, C07D 327/06

(30) Données relatives à la priorité:

99/09471 21 juillet 1999 (21.07.1999) FR

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/02122

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCI-
ENTIFIQUE (C.N.R.S.) [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange,
F-75794 Paris Cedex 16 (FR).

(22) Date de dépôt international: 21 juillet 2000 (21.07.2000)

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): VIAL,
Henri [FR/FR]; 23, rue Pierre d'Auvergne, F-34060
Montpellier (FR). CALAS, Michèle [FR/FR]; 360, avenue
du Père Prévost, F-34090 Montpellier (FR). ANCELIN,
Marie-Laure [FR/FR]; Chemin de Charretiers, F-34270 St

(25) Langue de dépôt:

français

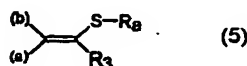
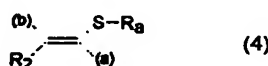
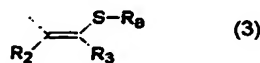
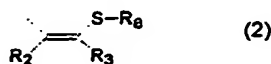
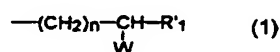
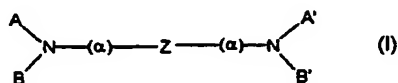
(26) Langue de publication:

français

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: QUATERNARY BIS-AMMONIUM SALT PRECURSORS AND THEIR USES AS PRODRUGS HAVING AN AN-
TIPARASITIC ACTIVITY

(54) Titre: PRECURSEURS DE SELS DE BIS-AMMONIUM QUATERNAIRE ET LEURS APPLICATIONS COMME PRO-
DROGUES AYANT UNE ACTIVITE ANTI-PARASITAIRE



(57) Abstract: The invention concerns drug precursors with antimalarial effect, characterised in that it consists in quaternary bis-ammonium salts of general formula (I) wherein A and A', identical or different, are respectively either a group A₁ and A'₁ of formula (1) wherein n = 2 to 4; R'₁ is hydrogen, C₁-C₅ alkyl, optionally substituted by an aryl, a hydroxy, an alkoxy, wherein the alkyl comprises 1 to 5 C, or aryloxy and W is halogen or a nucleofuge group; or a group A₂ which represents formyl-CHO, or acetyl-COCH₃. B and B', identical or different, represent respectively either the group B₁ and B'₁, if A and A' respectively represent A₁, A'₁, B₁, B'₁ representing a group R₁ which has the same definition as R'₁ above, but cannot be a hydrogen atom; or respectively the groups B₂ and B'₂, if A and A' represent A₂, B₂ or B'₂ being the group R₁ as defined above, or a group of formula (2) wherein -R_a is RS- or RCO-, wherein R is a C₁-C₆ alkyl, substituted if required, a phenyl or benzyl, wherein the phenyl is substituted if required, the latter being optionally substituted; R₂ is hydrogen, C₁-C₅ alkyl, or a -CH₂-COO- (C₁-C₅)alkyl group; and R₃ is hydrogen, C₁-C₅ alkyl or alkenyl, substituted if required, a phosphate, an alkoxy wherein the alkyl is a C₁-C₃ alkyl, or aryloxy; or an alkyl (or aryl) carbonyloxy; or R₂ and R₃ form together a cycle with 5 or 6 C; R and R₃ can be bound to form a cycle. α represents: either a single bond when A and A' represent A₁ and A'₁; or when A and A' represent A₂, and B₂ and B'₂ represent (3) either, when A and A' are -CHO or -COCH₃ and B₂ and B'₂ are R₁, a group of formula (4) or a group of formula (5) wherein (a) represents a bond towards Z and (b) a bond towards the nitrogen atom. Z is a C₉-C₂₁ alkyl, if required with insertion of one or several bonds, and/or one or several heteroatoms O and/or S and/or several aromatic cycles, and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds. Said precursors and cyclized thiazolium derivatives are useful as antiparasitic medicines in particular antimalarial and antibabesiosis.

[Suite sur la page suivante]

WO 01/05742 A1

Jean de Cuculles (FR). BOURGUIGNON, Jean-Jacques [FR/FR]; 14, rue de Brulhy, F-67150 Hipsheim (FR). VIDAL, Valérie [FR/FR]; 231, Rue Floréal, Les jardins de l'aiguelongue, F-34090 Montpellier (FR). RUBI, Eric [FR/FR]; 16, rue Auguste Renoir, appt 125, Bat T5, F-95370 Montigny les Corneilles (FR).

(74) Mandataires: PEAUCELLE, Chantal etc.; Cabinet Armengaud Ainé, 3, avenue Bugeaud, F-75116 Paris (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abrégé: L'invention concerne des précurseurs de drogues à effet antipaludique, caractérisés en ce qu'il s'agit de sels de bis-ammonium quaternaire de formule générale (I) dans laquelle A et A', identiques ou différents, sont soit, respectivement, un groupe A₁ et A'₁ de formule (1) où n = 2 à 4; R'₁ est hydrogène, alkyle en C1 à C5, éventuellement substitué par un aryle, un hydroxy, un alkoxy, dans lequel l'alkyle comprend de 1 à 5 C, ou aryloxy et W est halogène ou un groupe nucléofuge, soit un groupe A₂ qui représente un formyle -CHO, ou acétyl -COCH₃. B et B', identiques ou différents, représentent: soit respectivement les groupes B₁ et B'₁, si A et A' représentent respectivement A₁ et A'₁, B₁ et B'₁ représentant un groupe R₁ qui présente la même définition que R'₁ ci-dessus, mais ne peut pas être un atome d'hydrogène, soit respectivement les groupes B₂ et B'₂, si A et A' représentent A₂, B₂ ou B'₂ étant le groupe R₁ tel que défini ci-dessus, ou un groupement de formule (2) dans lequel -Ra est RS- ou RCO-, où R est un alkyle en C1 à C6, le cas échéant substitué, un phényle ou benzyle, dans lequel le phényle est le cas échéant substitué, ceux-ci étant éventuellement substitués R₂ est hydrogène, alkyle en C1 à C5, ou un groupe -CH₂-COO-alkyl(C1 à C5); et R₃ est hydrogène, alkyle ou alkényle en C1 à C5, le cas échéant substitué, un phosphate, un alkoxy, dans lequel l'alkyle est en C1 à C3, ou aryloxy; ou un alkyl (ou aryl) carbonyloxy; ou R₂ et R₃ forment ensemble un cycle à 5 ou 6 C; R et R₃ peuvent être reliés pour former un cycle. α représente: soit une simple liaison, lorsque A et A' représentent A₁ et A'₁; ou lorsque A et A' représentent A₂, B₂ et B'₂ représentent: soit, lorsque A et A' sont CHO ou COCH₃ et B₂ et B'₂ sont R₁, un groupement de formule (4), ou un groupement de formule (5) dans lesquels (a) représente une liaison vers Z et (b) une liaison vers l'atome d'azote. Z est un alkyle en C9 à C21, le cas échéant avec insertion d'une ou de plusieurs liaisons multiples, et/ou d'un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou S, et/ou d'un ou de plusieurs cycles aromatiques, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés. Applications de ces précurseurs et des dérivés cyclisés de thiazolium comme médicaments anti-parasitaires en particulier antipaludiques et antibabésioses.

Précurseurs de sels de bis-ammonium quaternaire et leurs applications comme prodrogues ayant une activité anti-parasitaire

5 L'invention a pour objet des précurseurs de sels de bis-ammonium quaternaire et leurs applications en tant que prodrogues présentant, en particulier, un effet anti-parasitaire, et plus spécialement antipaludique.

10 L'extension géographique des maladies parasitaires, et tout spécialement du paludisme, est considérable.

Plus de 100 pays sont touchés à ce jour par le paludisme et plus de 2 milliards de personnes sont exposées au risque d'infection, soit près de la moitié de
15 la population mondiale (pour la situation du paludisme dans le monde, voir Butler et al, Nature, 1997, 386, 535-540).

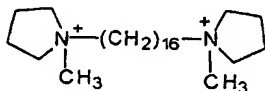
La recrudescence de souches chimiorésistantes de *Plasmodium falciparum* (l'espèce mortelle pour l'homme)
20 en Asie, en Afrique et en Amérique latine est plus que jamais d'actualité et limite considérablement l'efficacité des traitements disponibles.

On mesure ainsi l'urgence de disposer de médicaments anti-paludiques efficaces.

25 Dans des travaux précédents, certains des co-inventeurs de la présente demande de brevet ont développé un modèle pharmacologique original capable d'empêcher la reproduction du parasite. Les composés synthétisés

présentent une structure de type bis-ammonium quaternaire avec un bras espaceur, l'un des composés les plus étudiés étant constitué par le 1,16-hexadécaméthylène bis-(N-méthylpyrrolidinium), répondant à la formule

5



Ce composé sera appelé ci-après G25.

Si de tels composés présentent un intérêt considérable compte tenu des guérisons qu'ils entraînent *in vivo*, sans rechutes, il s'avère toutefois que leur activité par voie orale est inférieure par un facteur d'au moins 100 à celle observée par voie intramusculaire.

10

La poursuite des travaux des inventeurs pour rechercher de nouveaux composés présentant une efficacité accrue lorsqu'on les administre par voie orale les a conduits à étudier une stratégie basée sur l'élaboration de prodrogues neutres, *a priori* plus facilement absorbables, capables de générer *in vivo* la drogue active qui se présente sous forme ionisée.

15

De manière surprenante, ces travaux ont permis de développer des prodrogues de sels de bis-ammonium quaternaire de grande efficacité, dotées d'une activité anti-parasitaire élevée, aisément absorbables, générant *in vivo* des drogues actives dont la biodisponibilité est élevée.

20

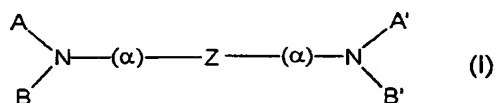
25

L'invention vise donc à fournir de nouveaux dérivés neutres, à activité antipaludique élevée, administrables aussi par voie orale, ainsi que des métabolites ionisés générés *in vivo*.

Elle vise également un procédé de synthèse de ces prodrogues.

Selon encore un autre aspect, l'invention vise la mise à profit des propriétés de ces prodrogues pour l'élaboration de principes actifs de médicaments utilisables pour le traitement des maladies parasitaires, et en particulier du paludisme et des babésioses animales ou humaines.

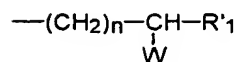
Les précurseurs de drogues à effet anti-paludique selon l'invention sont caractérisés en ce qu'il s'agit de produits capables de générer des sels de bis-ammonium quaternaire et qu'ils répondent à la formule générale (I)



dans laquelle

- A et A' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

. soit, respectivement, un groupe A₁ et A'₁ de formule



où n est un entier de 2 à 4 ; R'₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, éventuellement substitué par un radical aryle (notamment un radical phényle), un hydroxy, un alkoxy, dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 5 C, ou aryloxy (notamment phénoxy); et W représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome ou l'iode, ou un groupe

nucléofuge, comme le radical tosyloxy $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$, mésityloxy $\text{CH}_3\text{-SO}_3$, $\text{CF}_3\text{-SO}_3$, $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$,

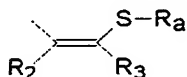
. soit un groupe $\underline{\text{A}}_2$ qui représente un radical formyle -CHO , ou acétyl -COCH_3 ,

5 - $\underline{\text{B}}$ et $\underline{\text{B}'}$ sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

. soit respectivement les groupes $\underline{\text{B}}_1$ et $\underline{\text{B}'_1}$, si $\underline{\text{A}}$ et $\underline{\text{A}'}$ représentent respectivement $\underline{\text{A}}_1$ et $\underline{\text{A}'_1}$, $\underline{\text{B}}_1$ et $\underline{\text{B}'_1}$ représentant un groupe R_1 qui présente la même définition
10 que $\underline{\text{R}'_1}$ ci-dessus, mais ne peut pas être un atome d'hydrogène,

. soit respectivement les groupes $\underline{\text{B}}_2$ et $\underline{\text{B}'_2}$, si $\underline{\text{A}}$ et $\underline{\text{A}'}$ représentent $\underline{\text{A}}_2$, $\underline{\text{B}}_2$ ou $\underline{\text{B}'_2}$ étant le groupe $\underline{\text{R}}_1$ tel que défini ci-dessus, ou un groupement de formule

15



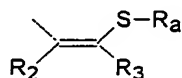
dans lequel -R_a représente un groupe RS- ou RCO- , où $\underline{\text{R}}$ est un radical alkyle en C1 à C6, notamment de C1 à C5, linéaire, ramifié ou cyclique, le cas échéant
20 substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy ou alcoxy, ou aryloxy ou un groupe amino et/ou un groupe -COOH ou COOM , où $\underline{\text{M}}$ est un alkyle en C1 à C3; un radical phényle ou benzyle, dans lequel le radical phényle est le cas échéant substitué par au moins un radical alkyle ou
25 alcoxy en C1 à C5, ceux-ci étant éventuellement substitués par un groupe amino, ou par un hétérocycle azoté ou oxygéné, un groupe -COOH ou -COOM ; ou un groupe $\text{-CH}_2\text{-hétérocycle}$, à 5 ou 6 éléments, azoté et/ou oxygéné ; $\underline{\text{R}}_2$ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle

en C1 à C5, ou un groupe $-\text{CH}_2-\text{COO-alkyl}$ (C1 à C5); et \underline{R}_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle en C1 à C5, le cas échéant substitué par $-\text{OH}$, un groupement phosphate, un radical alkoxy, dans lequel le radical alkyle est en C1 à C3, ou aryloxy, ou un groupe alkyl (ou aryl) carbonyloxy; ou encore \underline{R}_2 et \underline{R}_3 forment ensemble un cycle à 5 ou 6 atomes de carbone ; R et \underline{R}_3 peuvent être reliés pour former un cycle de 5 à 7 atomes (carbone, oxygène, soufre)

10 - α représente

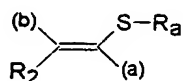
. soit une simple liaison, lorsque \underline{A} et \underline{A}' représentent \underline{A}_1 et \underline{A}'_1 : ou lorsque \underline{A} et \underline{A}' représentent \underline{A}_2 , c'est-à-dire un groupe $-\text{CHO}$ ou $-\text{COCH}_3$, et \underline{B}_2 et \underline{B}'_2 représentent

15



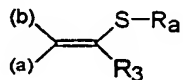
. soit, lorsque \underline{A} et \underline{A}' représentent \underline{A}_2 et \underline{B}_2 et \underline{B}'_2 représentent \underline{R}_1 , un groupement de formule

20



ou un groupement de formule

25



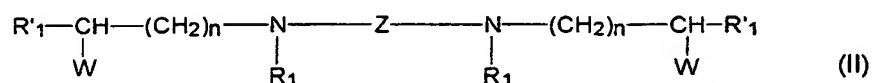
dans lesquels (a) représente une liaison vers \underline{Z} et (b) une liaison vers l'atome d'azote,

- Z représente un radical alkyle en C6 à C21, notamment en C13 à C21, le cas échéant avec insertion d'une ou de plusieurs liaisons multiples, et/ou d'un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou S, et/ou d'un ou de plusieurs cycles aromatiques, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

A moins de précisions contraires, "aryle" et "aromatique" tels qu'utilisés pour définir les produits de l'invention désignent un phényle ou tout cycle, ou hétérocycle, ayant un caractère aromatique comme les cycles pyridine, oxazole, thiazole, "alkényl" désigne un alkyl comportant une ou plusieurs insaturations, "groupe amino" désigne -NH₂ ou dialkyl (C₁-C₃) amino, et liaison multiple désigne une insaturation (double ou triple liaison) entre 2 atomes de carbone.

Un groupe préféré de composés selon l'invention est constitué par des haloalkylamines, précurseurs de sels de bis-ammonium quaternaire, qui répondent à la formule générale (II)

20



Dans ces composés, R₁, R'₁, W, n et Z sont tels que définis ci-dessus.

Dans une famille préférée de ces composés, Z représente un radical alkyle en C13 à C21.

Dans des dérivés préférés, Z représente un groupe -(CH₂)₁₆

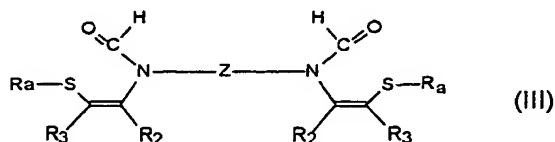
-.

Dans un sous-groupe de cette famille, \underline{R}_1 est avantageusement un radical méthyle.

Dans un autre sous-groupe, \underline{R}_1 est un radical méthyle et \underline{R}'_1 est soit un atome d'hydrogène, soit un radical méthyle, et \underline{W} est un atome de chlore.

Des composés particulièrement préférés sont choisis parmi le dichlorhydrate du N,N'-diméthyl-N,N'-(5-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine, ou le dichlorhydrate du N,N'-diméthyl-N,N'-(4-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine.

Un autre groupe préféré de composés selon l'invention est constitué par des précurseurs de thiazolium et répondent à la formule générale (III)



dans laquelle \underline{R}_a , \underline{R}_2 , \underline{R}_3 , et \underline{Z} sont tels que définis ci-dessus.

Dans un sous-groupe préféré de cette famille, \underline{R}_a représente un radical RCO-. Des composés particulièrement préférés sont choisis parmi

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (désigné dans les exemples par TE4c),

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-diéthylaminométhylphényl-carboxy)thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TE4f),

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-morpholino-méthylphénylcarboxy)-thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TE4g),

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1,16-diaminohexadécane (TE8),

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1(2-oxo-4,5-dihydro-1,3-oxathian-4-ylidène)éthyl]-1,12-diaminododécane (TE3)

Dans un autre sous-groupe préféré, R_a représente un radical RS-. Des composés particulièrement préférés sont choisis parmi

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-tétrahydrofurfuryl-méthyldithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3a),

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyl-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3b),

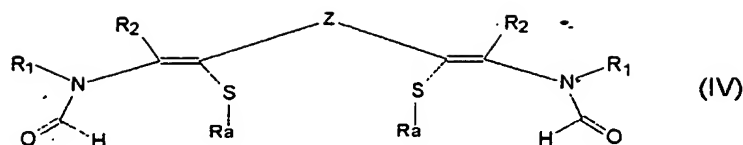
le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-benzyl-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3c),

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-(2-hydroxyéthyl)-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3d)

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS4b),

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-éthényl]-1,12-diaminododécane (TS6b).

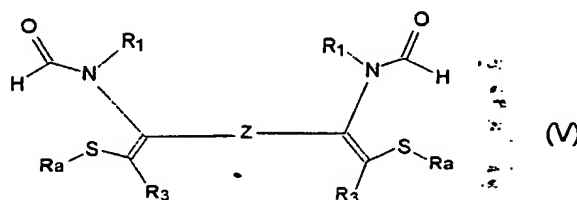
Un autre groupe préféré de composés selon l'invention est constitué aussi par des précurseurs de sels de thiazolium qui répondent à la formule générale (IV)



dans laquelle $\underline{R_a}$, $\underline{R_2}$, $\underline{R_1}$ et \underline{Z} sont tels que définis ci-dessus.

- 5 Des composés particulièrement préférés sont choisis parmi le 2,17-(N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)di-amino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-dioxaoctadéca-2,16-diène (TE9),
- le 2,17 (N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)di-amino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-dioxaoctadéca-2,16-diène (TE10),
- 10 le 3,18 (N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)di-amino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-diènedioate d'éthyle (TE12),
- le 3,18-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)di-amino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-diènedioate d'éthyle (TE13).

- 15 Un autre groupe préféré de composés selon l'invention est constitué encore par des précurseurs de sels de thiazolium qui répondent à la formule générale (V)



dans laquelle $\underline{R_a}$, $\underline{R_3}$, $\underline{R_1}$ et \underline{Z} sont tels que définis ci-dessus.

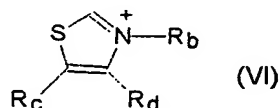
Des composés particulièrement préférés sont choisis parmi le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)diamino-1,16-S-thio-benzoyl-hexadéca-1,15-diène (TE15),

le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-1,16-S-thio-benzoyl-hexadéca-1,15-diène (TE16).

Les précurseurs selon l'invention se présentent le cas échéant sous forme de sels. On citera à titre d'exemples les chlorhydrates, les citrates, les tartrates, les maléates ou les lactates.

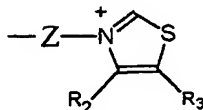
L'invention vise également les dérivés cyclisés générés à partir des précurseurs de thiazolium définis ci-dessus.

Ces dérivés répondent à la formule générale (VI)

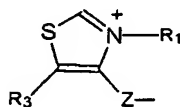


dans laquelle

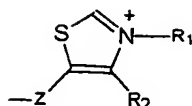
$\underline{R_b}$ représente $\underline{R_1}$ ou \underline{T} , \underline{T} représentant le groupe de formule



$\underline{R_d}$ représente $\underline{R_2}$ ou \underline{P} , \underline{P} représentant le groupe de formule



$\underline{R_c}$ représente $\underline{R_3}$ ou U, U représentant le groupe de formule



5 $\underline{R_1}$, $\underline{R_2}$, $\underline{R_3}$ et \underline{Z} étant tels que définis ci-dessus,

étant entendu que $\underline{R_b} = \underline{T}$ si $\underline{R_c} = \underline{R_3}$ et $\underline{R_d} = \underline{R_2}$; $\underline{R_d} = \underline{P}$ si $\underline{R_c} = \underline{R_3}$ et $\underline{R_b} = \underline{R_1}$; et $\underline{R_c} = \underline{U}$ si $\underline{R_b} = \underline{R_1}$, et $\underline{R_d} = \underline{R_2}$.

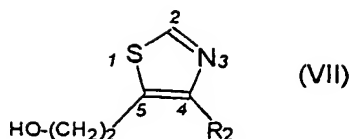
10 Conformément à l'invention, les précurseurs de thiazolium de formule générale (III) à (IV) définis ci-dessus peuvent être obtenus par un procédé caractérisé en ce qu'il comprend la réaction en milieu basique d'un dérivé de thiazole de formule (VI), comme illustré dans les exemples.

15 De manière avantageuse, pour obtenir $\underline{R_a} = \text{RCO-}$, on fait réagir un dérivé de thiazolium de formule (VI) avec un dérivé RCOR' , où R est tel que défini ci-dessus et $\underline{R'}$ est un atome d'halogène, et pour obtenir $\underline{R_a} = \text{RS-}$ on fait réagir lesdits dérivés de thiazolium de formule (VI) avec un dérivé de thiosulfate $\text{RS}_2\text{O}_3\text{Na}$.

20 La série N-dupliquée des sels de thiazolium est obtenue, de manière générale, en faisant réagir un dérivé de thiazole convenablement substitué avec un dihalogénure d'alkyle à reflux dans un solvant organique.

25 La série C dupliquée sur le carbone C5 du cycle thiazole, qui comporte un oxygène dans la chaîne \underline{Z} , est obtenue par réaction d'un dérivé de thiazole de formule générale (VII)

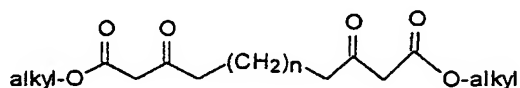
12



avec un dihalogénure d'alcane, en milieu basique, puis l'addition de R_1X , le milieu réactionnel étant
 5 avantageusement porté à reflux dans un solvant organique, notamment alcoolique comme l'éthanol, pendant une durée suffisante pour obtenir la quaternisation de l'atome d'azote du thiazole par fixation de R_1 .

L'ouverture du cycle thiazolium obtenu est
 10 ensuite effectuée en milieu basique, et par action soit de $R-COCl$, soit de $R-S_2O_3Na$.

Pour obtenir la série C-dupliquée sur le carbone 5 du cycle thiazole et ne comportant pas d'oxygène dans la chaîne Z , on synthétise tout d'abord un
 15 composé de structure



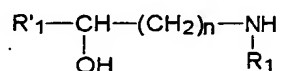
par réaction d'un acétoacétate d'alkyle avec NaH, dans un solvant organique, à une température de
 20 l'ordre de $0^\circ C$, puis on alkyle le composé formé avec par exemple un alkyllithium et on ajoute au milieu réactionnel un dihalogénoalcane.

Le composé obtenu est dibromé par addition de brome à une température de l'ordre de $0^\circ C$, puis
 25 additionné de thioformamide et laissé sous reflux plusieurs jours. Par addition de R_1X au mélange réactionnel, soumis ensuite à reflux pendant plusieurs

jours, on obtient un thiazolium dont l'ouverture est ensuite réalisée en milieu basique.

Pour obtenir la série C-dupliquée sur le carbone C4 du cycle thiazole, et ne comportant pas d'oxygène dans la chaîne Z, on fait réagir un composé
 5 $Z(CO-CH_2X)_2$ avec $CH(=S)NH_2$, puis on ajoute R_1X .

L'invention vise également "un procédé d'obtention des haloalkylamines répondant à la formule générale (II). Ce procédé est caractérisé par
 10 l'alkylation d'un aminoalcool de formule



par un α, ω -dihalogénure d'alkyle $X-Z-X$, ce qui conduit à un bis-aminoalcool traité par un composé capable de
 15 libérer le groupe W.

L'alkylation de l'aminoalcool est réalisée par exemple avec un α, ω -dichlorure d'alkyle, de formule $Cl-Z-Cl$, dans l'éthanol, en présence de diisopropyléthylamine, l'aminoalcool étant en large excès par rapport à
 20 l'halogénure (d'environ 2,1/1). Le bis-aminoalcool obtenu est ensuite traité par un composé capable de libérer W, qui peut être par exemple du chlorure de thionyle, dans du dichlorométhane, pour obtenir un composé dans lequel W représente Cl, ou par le chlorure d'un acide sulfonique,
 25 par exemple le chlorure de tosylo pour obtenir un composé dans lequel $W = CH_3-C_6H_4-SO_3^-$.

L'étude de l'activité des produits de l'invention vis-à-vis de parasites, et notamment de

Plasmodium, a montré qu'ils présentent une forte activité *in vitro*.

Ainsi, les valeurs de CI_{50} (concentration inhibant 50% du parasite) sont de l'ordre du nM vis-à-vis de *P. falciparum*.

L'invention vise donc la mise à profit des propriétés des précurseurs de l'invention et des composés cyclisés thiazolium pour l'élaboration de compositions pharmaceutiques.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace d'au moins un précurseur tel que défini ci-dessus, ou d'au moins un composé cyclisé de thiazolium, en association avec un véhicule pharmaceutique inerte ou d'au moins un composé cyclisé thiazolium.

L'invention vise également l'utilisation d'au moins l'un desdits précurseurs, ou d'au moins l'un desdits composés cyclisés de thiazolium, pour fabriquer des médicaments pour le traitement des maladies infectieuses, en particulier du paludisme ou des babésioses chez l'homme ou l'animal.

Ces compositions renferment le cas échéant des principes actifs d'autres médicaments. On citera notamment leur association avec d'autres antipaludiques (tels que les agents lysosomotropes, l'atovaquone, les antifoliques ou antifoliniques, ou l'artémisinine ou l'un de ses dérivés) pour raison de synergie pharmacologique ou d'évitement de résistance.

On les utilisera également avec avantage en association avec des composés facilitant leur assimilation.

5 Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont administrables sous différentes formes, plus spécialement par voie orale ou injectable ou encore par voie rectale.

Pour l'administration par voie orale, on a recours en particulier à des comprimés, pilules, 10 tablettes, gélules, gouttes.

D'autres formes d'administration comprennent des solutions injectables par voie intra-veineuse, sous-cutanée ou intra-musculaire, élaborées à partir de solutions stériles ou stérilisables. Il peut s'agir 15 également de suspensions ou d'émulsions.

On peut également utiliser des suppositoires pour d'autres formes d'administration.

Les compositions de l'invention sont particulièrement appropriées pour le traitement des 20 maladies infectieuses chez l'homme et l'animal, en particulier du paludisme ou des babésioses.

A titre indicatif, la posologie utilisable chez l'homme correspond aux doses suivantes : ainsi on administre par exemple au patient de 0,02 à 80 mg/kg en 25 une ou plusieurs prises.

L'invention vise encore les réactifs biologiques renfermant comme principes actifs, les précurseurs de thiazolium définis plus haut.

Ces réactifs peuvent être utilisés comme références ou étalons dans des études d'éventuelles activités anti-parasitaires.

5 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent relatifs à l'obtention de précurseurs de thiazolium et à l'étude de leur activité anti-parasitaire. Dans ces exemples, il sera fait référence aux figures 1 à 8, qui représentent respectivement,

10 - la figure 1, l'activité antipaludique d'un précurseur de thiazolium (désigné par TE4c dans les exemples), et du thiazolium correspondant (T4) en fonction de la concentration en drogue, selon le test de Desjardins, (Desjardins R.E. et al, Antimicrob. Agents
15 Chemother. 1979, 16, 710-718),

- les figures 2 et 3, la pharmacocinétique chez la souris d'un précurseur de thiazolium selon l'invention à faible dose (désigné par TE4c dans les exemples) après administration par voie ip et *per os*,

20 - la figure 4, une représentation semi-logarithmique de la pharmacocinétique chez la souris de précurseurs et de drogue selon l'invention, après administration par voie ip et *per os*,

- les figures 5A et 5B, la pharmacocinétique
25 d'un précurseur et d'une drogue de l'invention chez la souris après administration par voie ip et *per os*,

- les figures 6 et 7, les pharmacocinétiques chez la souris après administration par voie ip *per os*,
et

- les figures 8A et 8B, la pharmacocinétique de précurseurs de l'invention chez le singe.

Dans les différents schémas donnés dans les exemples, les substituants présentent les significations données ci-dessus, X représente un contre-ion,

Me = méthyle, Et = éthyle, Ph ou Φ = C_6H_5- ,

DMSO=diméthylsulfoxyde, THF= tétrahydrofuranne,
Bu = butyl.

10

I. SYNTHÈSE DES PRECURSEURS DE THIAZOLIUM

A. Synthèse des prodrogues disulfures (TS) :

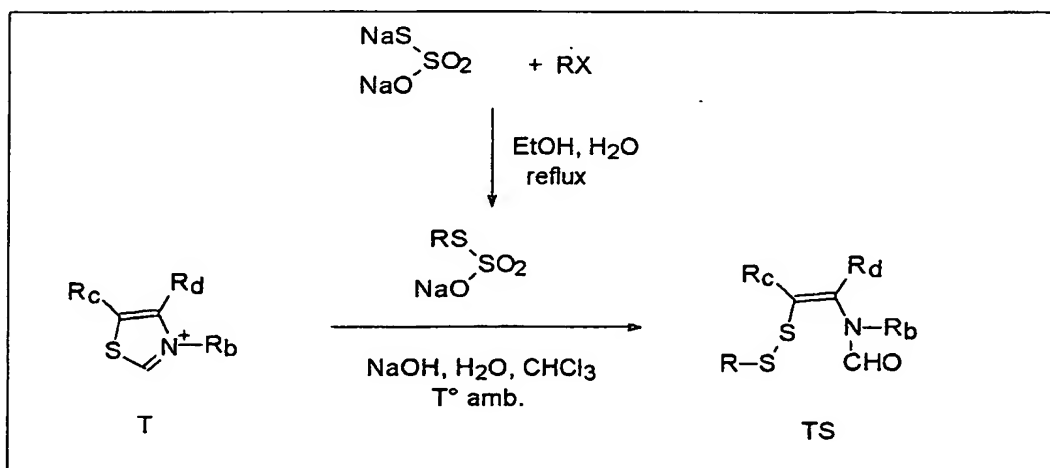


Schéma 1

15

Mode opératoire général:

a) Synthèse du thiosulfate d'alkyle (sel de Bunte)

20

30 mmoles de dérivé halogéné sont dissous dans 15 mL d'éthanol et 5g (30 mmol) de thiosulfate de sodium dans le minimum d'eau sont ajoutés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 5 jours. La solution est évaporée à sec et le résidu brut obtenu est utilisé sans purification.

b) Synthèse de la prodrogue disulfure

2,6 mmoles de drogue thiazolium sont dissous dans 10mL d'eau. 0,6g de NaOH puis 10mL de CHCl_3 sont ajoutés et le mélange est agité vigoureusement pendant 10mn. On ajoute ensuite goutte à goutte 7,8 mmoles de thiosulfate d'alkyle obtenu précédemment et le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures. La phase organique est séparée et lavée par une solution 5% HCl. Elle est ensuite neutralisée par une solution de NaHCO_3 , séchée par du Na_2SO_4 et concentrée. L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice en éluant par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9,5/0,5).

1. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-tétrahydro-furfurylméthyldithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3a)

a) Préparation du thiosulfate de tétrahydrofurfurylméthyl

Il est réalisé selon le §a du mode opératoire général ci-dessus, à partir du chlorure de tétrahydrofurfuryle.

RMN ^1H (250 MHz, D_2O) : δ 4,04 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-O}$), 3,61 (m, 2H, $\text{-CH}_2\text{-O}$), 3,00 (m, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-CH}$), 1,47-1,88 (m, 4H, $\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$)

b) Synthèse de TS3a

Selon le Sb du mode opératoire général ci-dessus, à partir de T3 (voir sa préparation plus loin) et du sel de Bunte obtenu précédemment, on obtient une huile jaunâtre.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,88-7,99 (2s, 2H, CHO),
 5 3,95 (m, 2H, O-CH-CH₂), 3,7 (m, 8H, -CH₂-OH+CH-OCH₂-CH₂),
 3,32 (m, 4H, S-CH₂-), 2,8 (m, 8H, N-CH₂-+=C-CH₂),
 1,64-1,94 (m, 18H, -N-CH₂-CH₂-+-CH-CH₂-CH₂-+CH₃-C=),
 1,26 (m, 16H, (CH₂)₈).

10 2. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyl-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3b)

a) Préparation du thiosulfate de propyle

15 Il est réalisé selon le Sa du mode opératoire général ci-dessus, à partir du bromure de propyle.

RMN ^1H (250 MHz, D_2O) : δ 0,74 (t, 2H, -CH₃), 1,51 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 2,86 (t, 2H, S-CH₂-CH₂-)

b) Préparation de TS3b

20 Selon le Sb du mode opératoire général ci-dessus, à partir de T3 (voir sa préparation plus loin) et du sel de Bunte obtenu précédemment, on obtient une huile jaunâtre.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,91-7,99 (2s, 2H, CHO),
 3,8 (m, 4H, -CH₂-OH), 3,39 (m, 4H, S-CH₂-), 2,91 (t, 4H, =C-CH₂),
 2,62 (t, 4H, N-CH₂-), 2,00 (d, 6H, CH₃-C=), 1,64 (m, 8H, -N-CH₂-
 25 CH₂-+-S-CH₂-CH₂-), 1,26 (m, 16H, -(CH₂)₈-), 0,97 (t, 6H, -S-CH₂-CH₂-CH₃).

3. Synthèse de N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-benzyl-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3c)

a) Préparation du thiosulfate de benzyle

5 Il est réalisé selon le § a du mode opératoire général ci-dessus, à partir du bromure de benzyle.

RMN ^1H (250 MHz, D_2O) : δ 4,13 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7,23 (m, 5H, -ArH).

b) Préparation de TS3c

10 Selon le § b du mode opératoire général ci-dessus, à partir de T3 (voir sa préparation plus loin) et du sel de Bunte obtenu précédemment, on obtient une huile jaunâtre.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,91-7,99 (2s, 2H, CHO), 3,89 (s, 4H, S- CH_2 -Ph), 3,73 (t, 4H, CH_2 -OH), 3,40 (t, 4H, N- CH_2-),
15 2,75 (t, 4H, $=\text{C}-\text{CH}_2$), 1,96 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$), 1,52 (m, 4H, -N- CH_2 - CH_2-), 1,25 (m, 16H, $-(\text{CH}_2)_8-$).

4 Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-(2-hydroxyéthyl)dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3d)

20

a) Préparation du thiosulfate de 2-hydroxyéthyle

Il est réalisé selon le §a du mode opératoire général ci-dessus, à partir du 2-chloroéthanol.

25 RMN ^1H (250 MHz, D_2O) : δ 3,32 (t, 2H, S- CH_2), 3,98 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$)

b) Préparation de TS3d

Selon le §b du mode opératoire général ci-dessus, à partir de T3 (voir sa préparation plus loin) et du sel de
30 Bunte obtenu précédemment, on obtient une huile.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,91-7,87 (2s, 2H, CHO),
 4,61 (m, 4H, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3,75 (m, 4H, $=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$),
 3,33 (m, 4H, $\text{S}-\text{CH}_2-$), 2,87 (t, 4H, $=\text{C}-\text{CH}_2$), 2,78 (t, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2-$),
 1,95 (d, 6H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{}$), 1,45 (m, 4H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,20 (m, 16H, $-(\text{CH}_2)_8-$).

5. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS4b)

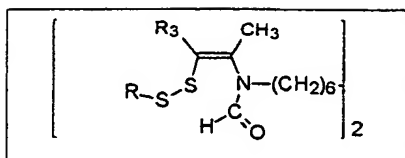
Selon le § b du mode opératoire général ci-dessus, à partir de T4 (voir sa préparation plus loin) et du thiosulfate de propyle, on obtient une huile jaunâtre.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,91 et 7,99 (2s, 2H, CHO),
 3,8 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3,39 (m, 4H, $\text{S}-\text{CH}_2-$), 2,91 (t, 4H, $=\text{C}-\text{CH}_2$),
 2,62 (t, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2-$), 2,00 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{}$), 1,64 (m, 9H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ + $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,26 (m, 16H, $-(\text{CH}_2)_8-$),
 0,97 (t, 6H, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

6. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-éthényl]-1,12-diaminododécane (TS6b)

Selon le § b du mode opératoire général ci-dessus, à partir de T6 (voir sa préparation plus loin) et du thiosulfate de propyle, on obtient une huile jaunâtre.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 8,02 (s, 2H, CHO), 6,03 (s, 2H, $=\text{C}-\text{H}$), 3,47 (t, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2-$), 2,69 (t, 4H, $\text{S}-\text{CH}_2-$),
 1,95 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{}$), 1,72 (m, 4H, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,59 (m, 4H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,26 (m, 16H, $-(\text{CH}_2)_8-$), 0,99 (t, 6H, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).



| composés | R ₃ | R | Rdt % | CI ₅₀ (nM) |
|----------|---|---|-------|-----------------------|
| TS3a | -CH ₂ -CH ₂ -OH | | 60 | 1,0 |
| TS3b | " | -C ₃ H ₇ | 63 | 1,3 |
| TS3c | " | -CH ₂ -C ₆ H ₅ | 58 | 1,6 |
| TS3d | " | -CH ₂ -CH ₂ -OH | 30 | 2,2 |
| TS4b | -CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃ | -C ₃ H ₇ | 60 | 3,5 |
| TS6b | H | -C ₃ H ₇ | 34 | 3,1 |

Tableau 1

5

B. Synthèse des prodrogues thioesters (TE) :

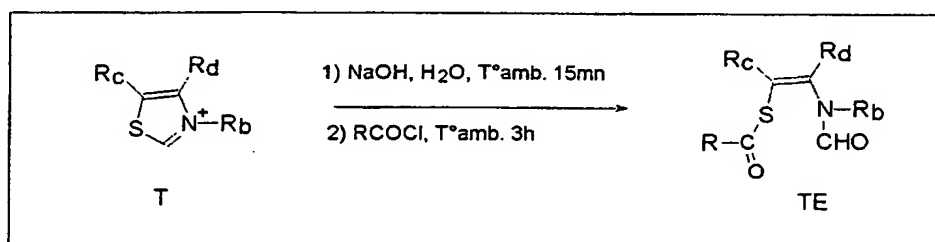


Schéma 2

10

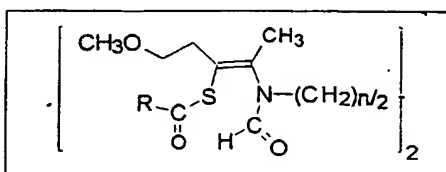
Mode opératoire général :

3,15 mmoles du sel de thiazolium sont mis en suspension, dans 10mL d'eau et 0,75g (6 équivalents) de NaOH sont rajoutés. La solution obtenue est laissée sous agitation magnétique pendant 15 min. Ensuite, 9,6 mmoles (3 équivalents) de chlorure d'acide en solution dans 20 mL

15

de CHCl_3 sont ajoutées goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures. La phase organique est séparée, lavée avec de l'eau saturée en NaCl puis séchée sur MgSO_4 et concentrée à l'évaporateur. Le résidu obtenu est purifié sur gel de silice (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5).

1. Synthèse des dérivés thioesters de la série N dupliquée (composés TE4a-j, TE3 et TE8):





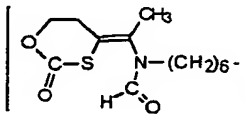
| composés | R | n | Rdt % | CI ₅₀ (nM) |
|----------|--|----|-------|-----------------------|
| TE4a | Me- | 12 | 69 | 14 |
| TE4b | t-Bu- | 12 | 72 | 12 |
| TE4c | C ₆ H ₅ - | 12 | 70 | 2,0 |
| TE4d | 4-(MeO) C ₆ H ₄ - | 12 | 65 | 3,4 |
| TE4e |  N-(CH ₂) ₂ -O-C ₆ H ₄ - | 12 | 84 | 6,4 |
| TE4f | 4-(Et ₂ N-CH ₂)-C ₆ H ₄ - | 12 | 71 | 2,3 |
| TE4g |  N-CH ₂ -C ₆ H ₄ - | 12 | 80 | 2,3 |
| TE4j | 4-(MeOCO)- C ₆ H ₄ - | 12 | 76 | 2,7 |
| TE8 | C ₆ H ₅ - | 16 | 70 | 0,6 |
| TE3 |  | | 20 | 3 |

Tableau 2

1.1. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TE4c)

Selon le mode opératoire décrit ci-dessus, à partir de T4 et en utilisant le chlorure de benzoyle, on obtient une poudre blanche (Rdt = 70%)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 7,90-7,36 (m, 12H, CHO + ArH), 3,52-3,29 (m, 8H, CH₃OCH₂-, N-CH₂-), 3,30 (s, 6H, CH₃O), 2,75 (t, 4H, CH₃OCH₂CH₂-), 2,06 (s, 6H, CH₃-C=), 1,57-1,09 (m, 20H, -(CH₂)₁₀-).

MS ES⁺ : m/e 725 ([M+H]⁺, 100).

1.2. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-diéthylaminométhylphénylcarboxy)-thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TE4f)

a) Synthèse de l'acide α-diéthylamino-paratoluique

1g (1 équivalent) d'acide α-chloroparatoluique et 1,22mL (2 équivalents) de diéthylamine sont mis en solution dans 30mL d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 48h. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH 60/40 puis MeOH pur). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche après précipitation dans l'hexane. (Rdt = 63%).

RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 7,84 et 7.29 (2d, 2x2H, ArH), 3,50 (s, 2H, N- CH_2 -Ar), 2,40 (q, 4H, N(CH_2 - CH_3) $_2$), 0,9 (t, 6H, N(CH_2 - CH_3) $_2$).

MS ES^+ : m/e 208 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

5

b) Synthèse du chlorure de l'acide α -diéthylaminoparatoluique

0,3g (1,45mmol) d'acide α -diéthylaminoparatoluique sont placés dans 10mL de CHCl_3 et 0,32mL de SOCl_2 sont rajoutés. La solution est portée au reflux pendant 12h. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est recristallisé dans de l'éther éthylique. On obtient 323mg de produit, sous forme de son chlorhydrate (Rdt = 85%).

MS ES^+ : m/e 226 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 228 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 30).

15

c) Synthèse du TE4f (sous la forme de chlorhydrate)

0,7g (0,95mmol) de T4 sont mis en suspension dans 10mL d'eau et 0,23g (5,71mmol) de NaOH sont rajoutés. La solution obtenue est laissée sous agitation pendant 15 min. Ensuite, 0,75g (2,86mmol) du chlorure de l'acide α -diéthylaminoparatoluique en solution dans 20 mL de CHCl_3 et 0,4mL (2,86mmol) de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4h. La phase organique est séparée, lavée à l'eau et séchée sur MgSO_4 et concentrée au rotavapor. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 puis MeOH pur). Le chlorhydrate est obtenu par barbotage de HCl gazeux dans une solution de la base dans

30

de l'éther à 0°C pendant 3h. Ce sel est obtenu sous forme de précipité moussueux. (Rendement = 54%).

RMN ^1H de la base libre: (250 MHz, CDCl_3) : δ 8,00-7,48 (m, 10H, CHO+ ArH), 3,62-3,37 (m, 12H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ + N-CH₂-Ar), 3,35 (s, 6H, CH_3O), 2,80 (t, 4H, N-CH₂-), 2,50 (q, 8H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$), 2,15 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-C=}$), 1,50-1,12 (m, 20H, $\text{-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-}$), 1,08 (t, 12H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$).

MS ES⁺ : m/e 448,5 ($[\text{M}+2\text{H}]^+$, 100).

1.3. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-morpholino-méthylphénylcarboxy)-thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TE4g)

a) Synthèse de l'acide α -morpholinoparatoluique

4,04g (1 équivalent) d'acide α -chloroparatoluique et 4,13g (2 équivalents) de morpholine sont mis en solution dans 150 mL de toluène. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 24h. Le chlorhydrate de la morpholine est éliminé par filtration à chaud sur buchner. Le produit cristallise à température ambiante dans le filtrat. Après filtration et séchage, 3,63g de produit sont obtenus sous forme d'une poudre blanche (Rdt = 70%).

RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 7,84 et 7.37 (2d, 2x2H, ArH), 3,53 (t, 4H, CH_2OCH_2), 3,48 (s, 2H, Ar-CH₂-), 2,31 (t, 4H, CH₂-N-CH₂-).

MS ES⁺ : m/e 222 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

b) Synthèse du chlorure de l'acide α -morpholinoparatoluique

2,33g d'acide α -morpholinoparatoluique sont placés dans 30mL de CH_2Cl_2 et 3,76g de SOCl_2 sont rajoutés. La solution pas très homogène est portée au reflux pendant 48h. Le précipité blanc obtenu est filtré, lavé au CH_2Cl_2 et séché. On obtient 2,65g de produit (Rdt = 70%).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 7,97 et 7.78 (2d, 2x2H, ArH), 4,40 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 3,86 (m, 4H, CH_2OCH_2 -), 3,18 (m, 4H, CH_2 -N- CH_2 -).

MS ES^+ : m/e 240 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 242 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 30).

c) Synthèse du TE4g (sous la forme du sel de dioxalate TE4go ou de ditartrate TE4gt)

1,08g de T4 sont mis en suspension dans 10mL d'eau et 0,37g (6 équivalents) de NaOH sont rajoutés. La solution obtenue est laissée sous agitation pendant 15 min. Ensuite, 1,15g (3 équivalents) du chlorhydrate du chlorure de l'acide α -morpholinoparatoluique en solution dans 20 mL de CHCl_3 et 0,42g de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3h. La phase organique est extraite puis séchée sur MgSO_4 et concentrée au rotavapor. Le résidu obtenu est repris dans de l'éther et de l'eau. La phase organique est extraite, lavée 2 fois à l'eau puis séchée sur MgSO_4 et concentrée. L'huile obtenue est reprise dans un minimum d'éther et est ajoutée à une solution étherée contenant 0,41g d'acide oxalique. Un précipité blanc se forme immédiatement (TE4go : Rendement = 80%).

Un autre échantillon d'huile (7,7 g) est mis en solution avec une solution aqueuse (1N) contenant 2 équivalents d'acide tartrique (+). La solution est évaporée à sec. Le résidu est dissous dans de l'éthanol, la solution est à nouveau évaporée. On obtient un solide moussieux (TE4gt, Pf : 82-85°C).

Caractérisation de la base libre :

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,90-7,36 (m, 10H, CHO + ArH), 3,69 (t, 8H, CH_2OCH_2-), 3,52-3,32 (m, 12H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ + N- CH_2 -Ar), 3,30 (s, 6H, CH_3O), 2,77 (t, 4H, N- CH_2-), 2,42 (t, 8H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$), 2,09 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$), 1,57-1,09 (m, 20H, $-(\text{CH}_2)_{10}-$).

MS ES $^+$: m/e 462 ($[\text{M}+2\text{H}]^+$, 100), m/e 923 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 10).

1.4. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-phthaloyl)-thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TE4j)

Selon le mode opératoire décrit ci-dessus, à partir de T4 et en utilisant le chlorure de p-méthoxycarbonylbenzoyle, on obtient une poudre blanche (Rdt = 76%).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,90-7,36 (m, 10H, CHO + ArH), 3,97 (s, 6H, CH_3OCO), 3,57-3,35 (m, 8H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 3,30 (s, 6H, CH_3O), 2,82 (t, 4H, N- CH_2-), 2,13 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$), 1,58-1,17 (m, 20H, $-(\text{CH}_2)_{10}-$).

MS ES $^+$: m/e 421 ($[\text{M}+2\text{H}]^{++}$, 20), 841 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

1.5. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1,16-diaminohexadécane (TE8)

Selon le mode opératoire général décrit ci-dessus, à partir du diiodure de 1,16-hexadécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl) thiazolium], T8, et en utilisant le chlorure de benzoyle, on obtient une huile jaunâtre (Rdt = 72%).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,90-7,36 (m, 12H, CHO + ArH), 3,50-3,32 (m, 8H, CH_3OCH_2- , N- CH_2), 3,30 (s, 6H, CH_3O), 2,75 (t, 4H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 2,06 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}$), 1,57-1,09 (m, 28H, $-(\text{CH}_2)_{10}-$).

MS ES^+ : m/e 781 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

1.6 Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1(2-oxo-4,5-dihydro-1,3-oxathian-4-ylidène)éthyl] 1,12-diaminododécane (TE3)

2,8 mmoles (2g) du sel de thiazolium T3 [dibromure de 1,12- dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium] sont dissous dans 4,4 mL d'éthanol et 12,2 mmol (4,5 mL, 4 équivalents) de NaOH (10%) sont rajoutés.

La solution obtenue est laissée sous agitation magnétique pendant 15 min. Ensuite, 6 mL (1,12 g, 2 équivalents) de 4-nitrophénylchloroformate en solution dans de l'acétate d'éthyle sont ajoutés goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. On ajoute de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement avec de l'eau, une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'eau, puis séchée sur MgSO_4 et concentrée à l'évaporateur. L'huile jaune obtenue est purifiée sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2 , puis en ajoutant 1% de MeOH, puis 2%). Rendement : 20%.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 8,2 et 7,88 (2s, 2H, CHO) ;
4,43-4,40 (t, 4H, $-\text{CH}_2\text{OCO}-$) ; 3,33-3,27 (t, N- CH_2) ; 2,79-2,77
(t, 4H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2=$) ; 1,88 (s, 6H, CH_3) ; 1,46-1,13 (m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$) .
MS ES^+ : m/e 541 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100) .

5 2. Synthèse des thioesters de la série C dupliquée

2.1. Composés C5 dupliqués comportant un O
dans la chaîne alkyle (TE9 et TE10):

Ces prodrogues sont synthétisées selon le mode
opératoire général décrit précédemment (schéma 2).

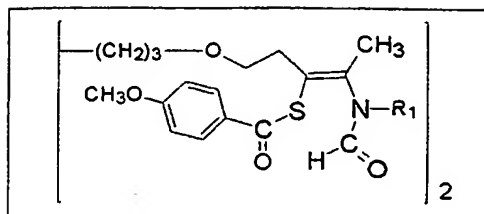
10 A partir du diiodure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-
(1,4-diméthyl)thiazolium], T9, et du chlorure de p-
méthoxybenzoyle, on obtient le 2,17-(N,N'-diformyl-N,N'-
diméthyl)diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-
dioxaoctadéca-2,16-diène, TE9, sous forme d'une huile
15 incolore. Rendement: 65 %.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 7,93-6,87 (m, 10H, CHO + ArH),
3,58 (s, 6H, 2 CH_3), 3,55 (t, 4H, 2 CH_2), 3,37 (t, 4H, 2 CH_2),
2,89 (s, 6H, 2 CH_3), 2,77 (t, 4H, 2 CH_2), 2,03 (s, 6H, 2 CH_3), 1,52-
1,30 (m, 8H, 4 CH_2) .

20

A partir du dibromure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-
(1-benzyl,4-méthyl)-thiazolium], T10, et du chlorure de
p-méthoxybenzoyle, on obtient le 2,17- (N,N'-diformyl-
N,N'-dibenzyl)diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-
25 dioxaoctadéca-2,16-diène, TE10, sous forme d'une huile
incolore. Rendement: 70 %.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 8,06-6,92 (m, 20H, CHO + ArH),
4,68 (s, 4H, 2 CH_2), 3,91 (s, 6H, 2 CH_3), 3,50 (t, 4H,
2 CH_2), 3,38 (t, 4H, 2 CH_2), 2,75 (t, 4H, 2 CH_2), 2,07 (s,
30 6H, 2 CH_3), 1,56-1,31 (m, 8H, 4 CH_2) .



| composés | R ₁ | CI ₅₀ (nM) |
|----------|--|-----------------------|
| TE9 | CH ₃ | 260 |
| TE10 | C ₆ H ₅ -CH ₂ | 12 |

Tableau 3

5

2.2. Composés C5 dupliqués ne comportant pas d' O dans la chaîne alkyle (TE12 et TE13):

Ces prodrogues sont synthétisées selon le mode opératoire général décrit précédemment (schéma 2).

A partir du diiodure de dodécaméthylènebis[5-(1-méthyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium], T12, on obtient le 3,18- (N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)diamino-4,17-S-thiobenzoyleicosa-3,17-diènedioate d'éthyle TE12.

15 Huile incolore. Rendement 70%.

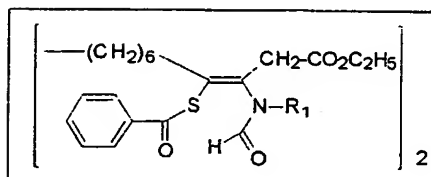
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 7,94-7,39 (m, 12H, CHO + ArH), 4,14 (q, 4H, 2 OCH₂-), 3,45 (s, 4H, 2 CH₂), 2,88 (s, 6H, 2 CH₃), 2,44 (t, 4H, 2CH₂), 1,27-1,19 (m, 26H, -(CH₂)₁₀+ 2 CH₃).

20 A partir du dibromure de dodécaméthylènebis[5-(1-benzyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium], T13, on obtient le 3,18-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-4,17-S-thiobenzoyleicosa-3,17-diènedioate d'éthyle TE13.

Huile incolore. Rendement 64%.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 8,24-7,26 (m, 22H, CHO + ArH), 4,70 (s, 4H, $2\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4,23 (q, 4H, $2\text{OCH}_2\text{-}$), 3,44 (s, 4H, 2CH_2), 2,51 (t, 4H, 2CH_2), 1,52-1,29 (m, 26H, $-(\text{CH}_2)_{10} + 2\text{CH}_3$).

5



| composés | R ₁ | CI ₅₀ (nM) |
|----------|--|-----------------------|
| TE12 | CH ₃ - | 16 |
| TE13 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | 650 |

Tableau 4

10

2.3. Composés C4 dupliqués ne comportant pas d' O dans la chaîne alkyle.

Ces prodrogues sont synthétisées selon le mode opératoire général décrit précédemment (schéma 2).

15 A partir du diiodure de dodécaméthylènebis[4-(1-méthyl)-thiazolium], T15, on obtient le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)diamino-1,16-S-thiobenzoyl-hexadéca-1,15-diène, TE15.

Huile incolore. Rendement 70%.

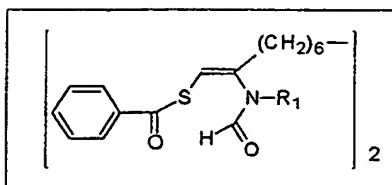
20 RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 7,94-7,39 (m, 12H, CHO + ArH), 5,7 (2H, =CH), 2,88 (s, 6H, 2 N-CH₃), 2,48 (t, 4H, 2 =C-CH₂), 1,27-1,19 (m, 20H, $-(\text{CH}_2)_{10}$).

A partir du dibromure de dodécaméthylènebis[4-(1-benzyl)-thiazolium], T16, on obtient le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-1,16-S-thiobenzoyl-hexadéca-1,15-diène, TE16.

25

Huile incolore. Rendement 64%.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 8,24-7,56 (m, 22H, CHO + ArH), 5,7 (2H, =CH), 4,37 (s, 4H, $2\text{CH}_2\text{-Ar}$), 2,51 (t, 4H, 2 =C-CH_2), 1,52-1,29 (m, 20H).



5

| composés | R ₁ | CI ₅₀ (nM) |
|----------|--|-----------------------|
| TE15 | CH ₃ - | 7 nM |
| TE16 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | 12 nM |

Tableau 5

II. SYNTHÈSE DES SELS DE THIAZOLIUM

10 A. Synthèse des composés de la série N dupliquée (composés T3, T4, T6 et T8) :

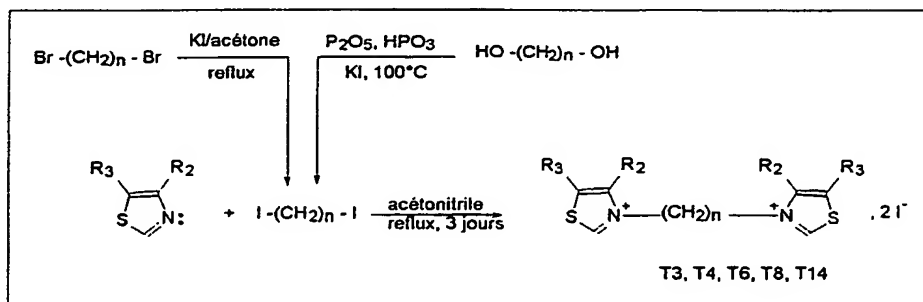


Schéma 3

15

Mode opératoire général de synthèse des dihalogénures de α,ω -polyméthylène bis thiazolium:

Le thiazole convenablement substitué (11,5 mmol) est dissous dans 30mL d'acétonitrile. 3,8 mmol du diiodure

(ou dibromure) d'alkyle sont ajoutés et le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3 jours. La solution est concentrée à l'évaporateur rotatif et le résidu huileux obtenu est repris dans de l'eau et de l'éther. La phase aqueuse est lavée à l'éther puis concentrée sous pression réduite. Le produit est ensuite cristallisé dans l'isopropanol.

Le 1,12-diiodododécane est synthétisé de la façon suivante:

On mélange 10,22g (1 équivalent) de 1,12-dibromododécane avec 14,26g (3 équivalents) d'iodure de sodium dans 150 mL d'acétone. Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, la solution est portée au reflux pendant 3 heures.

L'acétone est ensuite évaporée au rotavapor, le résidu est repris dans de l'éther éthylique et de l'eau et le produit est extrait trois fois à l'éther. Les phases étherées sont regroupées et sont séchées sur sulfate de magnésium. Le solide blanc obtenu est ensuite recristallisé dans le méthanol (Pf 42-43°C). Rendement= 95%.

Le 1,16-diiodohexadécane est obtenu à partir de l'hexadécane-1,16-diol, par addition de 5g de ce diol et 19g d'iodure de potassium à une solution de 2,5g d'anhydride phosphorique et 5,2mL d'acide phosphorique 85%. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 5h. Une huile dense se forme, et le mélange est versé dans 50mL d'eau. La phase organique est séparée, et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques sont décolorées par agitation avec 50mL d'une solution de thiosulfate de sodium 10%. L'éther est évaporé. L'huile obtenue est cristallisée dans le méthanol (Pf= 52°C). Rendement: 82%.

1- Synthèse du dibromure de 1,12- dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium] (T3)

Selon le mode opératoire décrit ci-dessus, à partir du 4-méthyl-5-[2-hydroxyéthyl] thiazole et du 1,12-dibromododécane, on obtient une poudre blanche hygroscopique (Rdt = 75%)

RMN ^1H (250 MHz, DMSO D_6) : δ 10,08 (s, 2H, S-CH=), 4,45 (t, 4H, $^+\text{N-CH}_2-$), 3,62 (t, 4H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$), 3,02 (t, 4H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$), 2,50 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C=}$), 1,77 (m, 4H, $^+\text{N-CH}_2\text{CH}_2-$), 1,60-1,25 (m, 16H, $-(\text{CH}_2)_8-$).

MS ES^+ : m/e 227 (M^{++} , 100), m/e 533-535 (M^{++}Br^- , 10)

2- Synthèse du diiodure de 1,12-dodécaméthylène bis[4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl)thiazolium] (T4)

Selon le mode opératoire général décrit ci-dessus, à partir du 4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl) thiazole et du 1,12-diiodododécane, on obtient une poudre blanche hygroscopique (Rdt = 70%)

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 10,92 (s, 2H, S-CH=), 4,66 (t, 4H, $^+\text{N-CH}_2-$), 3,60 (t, 4H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 3,35 (s, 6H, CH_3O), 3,07 (t, 4H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 2,52 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C=}$), 1,92 (m, 4H, $^+\text{N-CH}_2\text{CH}_2-$), 1,57-1,25 (m, 16H, $-(\text{CH}_2)_8-$).

MS ES^+ : m/e 241 (M^{++} , 100), m/e 609 (M^{++}I^- , 5)

Le 4-méthyl-5-[2-méthoxyéthyl] thiazole est synthétisé selon le procédé ci-dessous:

10,20mL de 4-méthyl-5-[2-hydroxyéthyl] thiazole sont dissous dans 180 mL de DMSO anhydre et 19g de potasse en poudre sont ajoutés. Après 5 mn d'agitation, 5,30mL d'iodure de méthyle sont introduits. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 mn à température ambiante sous atmosphère inerte. A l'issue de la réaction (suivie par CCM), le mélange est versé dans 100 mL d'eau

et on extrait 3 fois à l'éther. La phase organique est ensuite lavée à l'eau, puis à l'eau saturée en NaCl et enfin, séchée sur sulfate de sodium. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice en éluant avec un mélange
5 AcOEt/hexane (1/3). On obtient une huile jaune (Rdt = 60%)

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 2,39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 3,00 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{C=}$), 3,36 (s, 3H, CH_3O), 3,55 (t, 2H, O-CH_2-), 8,56 (s, 1H, S-CH=).

10 3- Synthèse du diiodure de 1,12-dodécaméthylènebis(4-méthylthiazolium) (T6)

Selon le mode opératoire général décrit ci-dessus, à partir du 4-méthylthiazole et du 1,12-diiodododécane, on obtient une poudre blanche (Rdt = 50%)

15 RMN ^1H (250 MHz, DMSO D_6) : δ 10,11 (s, 2H, S-CH=), 8,02 (s, 2H, S-CH=), 4,42 (t, 4H, $^+\text{N-CH}_2-$), 2,55 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-C=}$), 1,80 (m, 4H, $^+\text{N-CH}_2\text{CH}_2-$), 1,25 (m, 16H, $-(\text{CH}_2)_8-$).

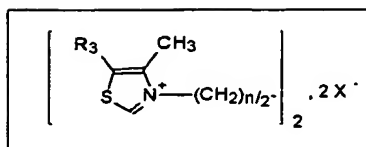
MS ES^+ : m/e 183 (M^{++} , 100), m/e 493 (M^{++}I^- , 5)

20 4- Synthèse du diiodure de 1,16-hexadécaméthylènebis[4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl)thiazolium] (T8)

Selon le mode opératoire général décrit ci-dessus, à partir du 4-méthyl-5-[2-méthoxyéthyl] thiazole et du 1,16-diiodohexadécane, on obtient une poudre blanche (Rdt = 80%). Pf: 210°C.

25 RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 10,92 (s, 2H, S-CH=), 4,66 (t, 4H, $^+\text{N-CH}_2-$), 3,60 (t, 4H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 3,35 (s, 6H, CH_3O), 3,07 (t, 4H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 2,52 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-C=}$), 1,92 (m, 4H, $^+\text{N-CH}_2\text{CH}_2-$), 1,57-1,25 (m, 24H, $-(\text{CH}_2)_8-$).

MS ES^+ : m/e 269 (M^{++} , 100), m/e 665 (M^{++}I^- , 10)



| composés | R ₃ | n | X | CI ₅₀ (nM) |
|----------|---|----|----|-----------------------|
| T3 | -CH ₂ -CH ₂ -OH | 12 | Br | 2,25 |
| T4 | -CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃ | " | " | 0,65 |
| T6 | H | " | I | 3 |
| T8 | -CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃ | 16 | " | 1,1 |

Tableau 6

5 B. Synthèse des composés de la série C dupliquée (T9, T10, T12 et T13) :

1- Synthèse des composés dupliqués sur le carbone C5 du cycle thiazole.

10 1-1- Synthèse des composés comportant un O dans la chaîne alkyle (T9, T10):

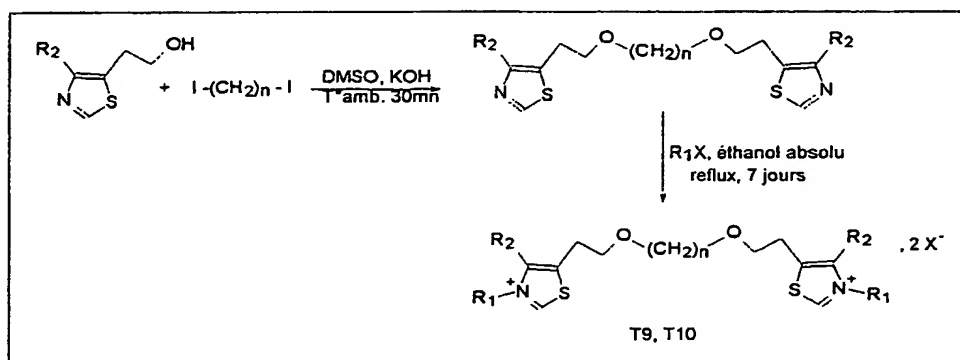


Schéma 4

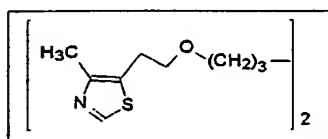
15 Mode opératoire général de synthèse des diiodures de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1-alkyl-4-méthyl)thiazolium]: T9, T10) (Schéma 4).

1^{ère} étape: Dissoudre le 4-méthyl-5-hydroxyéthylthiazole (20,9 mmol) dans du DMSO anhydre (50 ml). Ajouter l'hydroxyde de potassium (83,6 mmol) et laisser agiter pendant 10mn. Ajouter le dérivé diiodé (6,9 mmol) et laisser agiter à température ambiante pendant 30mn. Ajouter de l'eau et extraire 3 fois à l'éther. Laver la phase étherée avec de l'eau, la sécher sur sulfate de sodium. Purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant avec AcOEt-Hexane (1-3).

10 2^{ème} étape: Alkylation du bis-thiazole :
Dissoudre le bis-thiazole (1 mmol) dans de l'éthanol
absolu (40 ml). Ajouter le dérivé halogéné souhaité (2
mmol) et chauffer le mélange sous reflux pendant environ
une semaine. Evaporer l'éthanol et recristalliser dans un
15 mélange iPrOH-(iPr)₂O.

a) Synthèse du 1,6-bis[2-(4-méthylthiazol-5-yl)éthoxyhexane:

Selon le mode opératoire général (1^{ère} étape) décrit ci-dessus, à partir du 4-méthyl-5-hydroxyéthylthiazole et du 1,6-diiodohexane, on obtient une huile incolore (Rdt = 60%)



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : d 8,51 (s, 2H, CH), 3,54 (t, 4H, -CH₂-), 3,39 (t, 4H, -CH₂-), 2,96 (t, 4H, -CH₂-), 2,32 (s, 6H, CH₃), 1,57-1,28 (m, 8H, -CH₂-CH₂-).

b) Synthèse du diiodure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1,4-diméthyl)thiazolium] (T9)
Selon le mode opératoire général (2^{ème} étape) décrit ci-dessus, à partir du produit précédemment obtenu et de

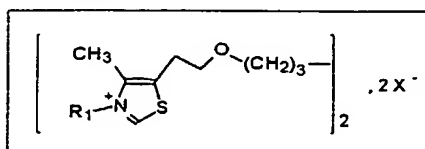
l'iodure de méthyle, on obtient un solide blanc hygroscopique (Rdt = 60%)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : d 10,99 (s, 2H, S-CH=), 4,33 (s, 6H, $2\text{N}^+\text{CH}_3$), 3,71 (t, 4H, $2\text{CH}_2\text{-O}$), 3,52 (t, 4H, 2O-CH_2), 3,03 (t, 4H, 2CH_2), 2,51 (s, 6H, 2=C-CH_3), 1,65-1,47 (m, 8H, 4-CH_2).

c) Synthèse du dibromure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1-benzyl,4-méthyl)-thiazolium] (T10)

Selon le mode opératoire général (2^{ème} étape) décrit ci-dessus, à partir du produit obtenu dans la 1^{ère} étape et du bromure de benzyle, on obtient un solide blanc hygroscopique (Rdt = 74%)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : d 11,45 (s, 2H, S-CH=), 7,36-7,28 (m, 10H, 2ArH), 3,65 (t, 4H, $2\text{CH}_2\text{-O}$), 3,44 (t, 4H, 2O-CH_2), 3,03 (t, 4H, 2CH_2), 2,51 (s, 6H, 2=C-CH_3), 1,57-1,34 (m, 8H, 4-CH_2).



| composés | R ₁ | X | CI ₅₀ (nM) |
|----------|--|----|-----------------------|
| T9 | CH ₃ - | I | 70 |
| T10 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | Br | 2,5 |

Tableau 7

1-2- Composés ne comportant pas d' O dans la chaîne alkyle (T12, T13)

Cette synthèse se fait en 4 étapes selon le schéma 5.

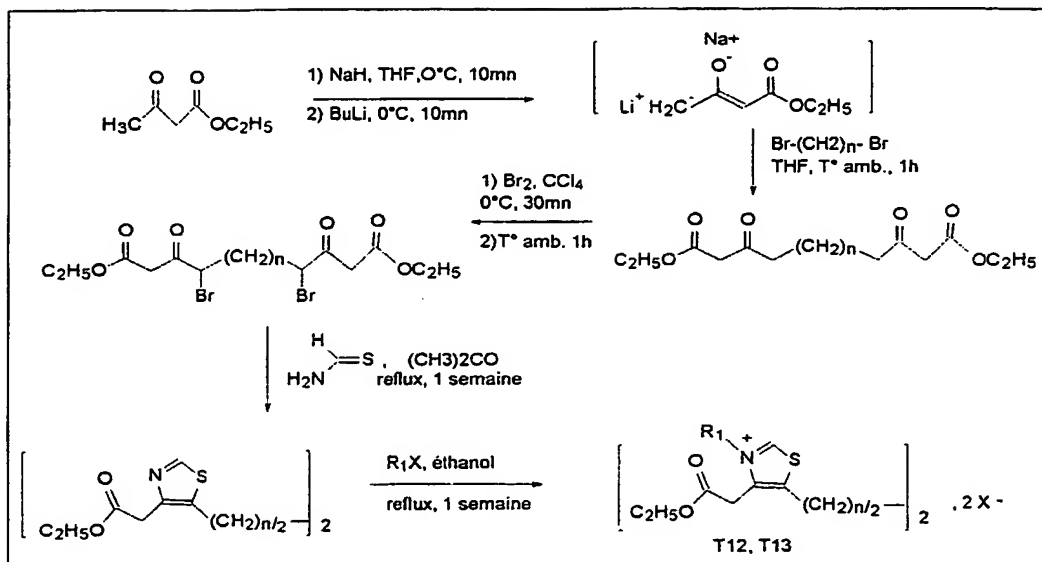
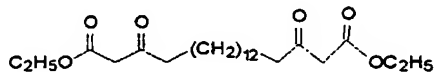


Schéma 5

5 a) Synthèse du 3,18-dioxoeicosanedioate d'éthyle:



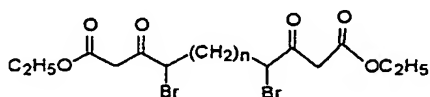
Dans un bicol sous argon, mettre en suspension NaH (43,7 mmol) dans du THF anhydre (100 ml). Refroidir le milieu réactionnel dans un bain de glace et ajouter goutte à goutte l'acétoacétate d'éthyle (39,7 mmol). Laisser agiter pendant 10mn à 0°C. Ajouter goutte à goutte du n-BuLi (1,56 M; 43,7 mmol). Laisser agiter 10mn supplémentaires à température ambiante avant de passer à l'alkylation.

A la solution précédente, on ajoute goutte à goutte le dibromododécane (15,9 mmol) en solution dans 20 ml de THF anhydre. On laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante et on continue l'agitation pendant 1h. On ajoute de l'eau et on extrait à l'éther (3 fois). La phase organique est lavée avec une solution NaCl saturée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et

éaporée à sec. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec de l'AcOEt-Hexane (1-1). On obtient solide blanc (Rdt = 65 %); Pf = 60°C.

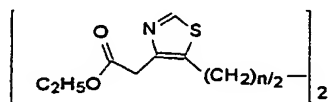
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : d 4,16 (q, 4H, 2CH_2), 3,41 (s, 4H, 2CH_2), 2,50 (t, 4H, 2CH_2), 1,56-121 (m, 30H).

b) Synthèse du 4,17-dibromo-3,18-dioxoeicosanedioate
d'éthyle:



Le composé précédent (3,8 mmol) est dissous dans 20 ml de CCl_4 . La solution est refroidie à 0°C , et on ajoute goutte à goutte du brome (76 mmol), on laisse agiter à la même température pendant 30mn, puis température ambiante pendant 1h. On évapore le solvant. Reprendre Le résidu est dissous dans de l'eau, et on extrait à l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. On purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec l'AcOEt-Hexane (1-1). On obtient une huile jaunâtre (Rdt = 64 %). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : d 4,42 (m, 6H, $2\text{CH}_2+\text{CH}$), 3,78-3,48 (m, 4H, 2CH_2), 1,94-1,14 (m, 30H).

c) Synthèse du dodécaméthylènebis[5-(4-éthoxycarbonyl-éthyl)thiazole]:



A une solution de 11,7 mmol de bis-bromoacétoacétate d'éthyle dans 5 ml d'acétone on ajoute du thioformamide (23,4 mmol) en solution dans 5 ml d'acétone et on agite à 40°C pendant une semaine. Le solvant est évaporé, et le résidu dissous dans l'eau. La solution est extraite à l'AcOEt. On purifie par chromatographie (AcOEt-Hex :

1/1). On obtient solide blanc (Rdt = 50 %); Pf = 112-114°C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : d 8,54 (s, 2H, 2CH), 4,17 (q, 4H, 2CH₂), 3,72 (s, 4H, 2CH₂), 2,72 (t, 4H, 2CH₂), 1,56-121 (m, 30H).

d) Alkylation du dodécaméthylènebis[5-(4-éthoxycarbonyléthyl)thiazole]:

Le composé précédent conduit par alkylation sur l'atome d'azote (selon le procédé habituel décrit pour T3 ou T4) soit à T12 en utilisant l'iodométhane, soit à T13 en utilisant le bromure de benzyle.

Diiodure de dodécaméthylènebis[5-(1-méthyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium] (T12):

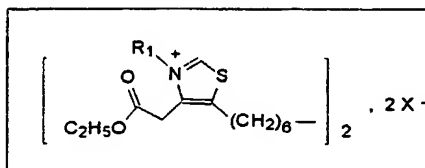
Solide jaune Pf = 112°C; Rdt = 55 %

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : d 10,91 (d, 2H, 2CH), 4,42 (6H, N-CH₃), 4,25-4,16 (m, 8H, 2CH₂+2CH₂), 2,91 (m, 4H, 2CH₂), 1,62-1,26 (m, 26H).

Dibromure de dodécaméthylènebis[5-(1-méthyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium] (T13):

Huile jaune; Rdt = 50 %

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : d 11,26 (d, 2H, 2CH), 7,36-7,26 (m, 10H, ArH), 6,07 (s, 4H, 2CH₂), 4,02-3,92 (m, 12H, 6CH₂), 2,91 (m, 4H, 2CH₂), 1,62-1,26 (m, 26H).



| composés | R ₁ | X | CI ₅₀ (nM) |
|----------|--|----|-----------------------|
| T12 | CH ₃ - | I | 13 |
| T13 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | Br | 250 |

Tableau 8

2- Synthèse des composés dupliqués sur le carbone C4 du cycle thiazole (T15 et T16).

5

Cette synthèse se fait en 5 étapes selon le schéma 6.

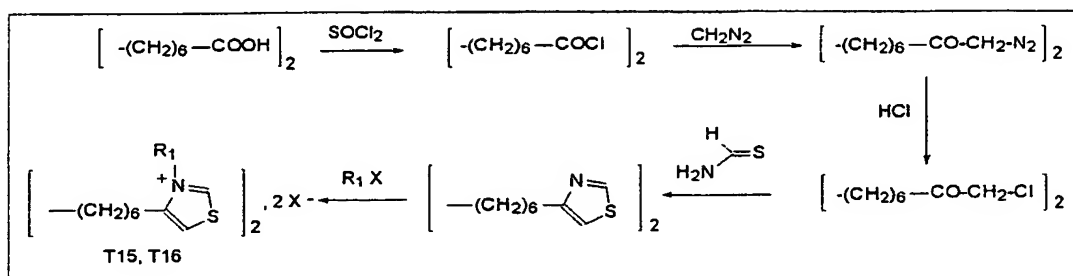


Schéma 6

10

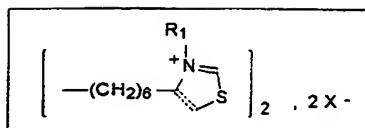
L'acide tétradécanedioïque est converti en son chlorure (Jayasuriya et coll.; J.Amer.Chem.Soc.; 112;15; 1990; 5844-5850). Celui-ci est traité par le diazométhane pour conduire au 1,16-bis-diazo-hexadécane-2,15-dione (Canonica et coll.; Atti Accad.Naz.Lincei Cl.Sci.Fis.Mat.Nat.Rend.; 8,10; 1951; 479-484), qui est traité par HCl et donne la 1,16-dichlorohexadécane-2,15-dione (même référence). Ce dernier composé est ensuite traité par la thioformamide dans les mêmes conditions que pour la synthèse du dodécaméthylènebis[5-(4-éthoxycarbonyléthyl)thiazole] (schéma 5, 3^{ème} étape) pour donner le dodécaméthylènebis(4-thiazole).

15

20

25

Celui-ci conduit par alkylation sur l'atome d'azote (selon le procédé habituel décrit pour T3 ou T4) soit au diiodure de dodécaméthylènebis[4-(1-méthyl)-thiazolium], T15, en utilisant l'iodométhane, soit au dibromure de dodécaméthylènebis[4-(1-benzyl)-thiazolium], T16, en utilisant le bromure de benzyle.



| composés | R ₁ | X | CI ₅₀ (nM) |
|----------|--|----|-----------------------|
| T15 | CH ₃ - | I | 4 |
| T16 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | Br | 10 |

Tableau 9

III. SYNTHÈSE DES HALOALKYLAMINES

1) Chlorhydrate du N,N'-diméthyl-N,N'-(5-chloropentyl)-1,16-hexadecanediamine (P1).

a) 5-Méthylamino-1-pentanol.

10,8g (0.088 mole) de 5-chloro-1-pentanol sont ajoutés à 45ml d'une solution 8M de MeNH₂ (0,36 mole) dans le MeOH. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C dans un autoclave pendant 48h. Le résidu obtenu après évaporation du MeOH est distillé sous pression réduite pour donner 6,2g (65%) d'aminoolcool.

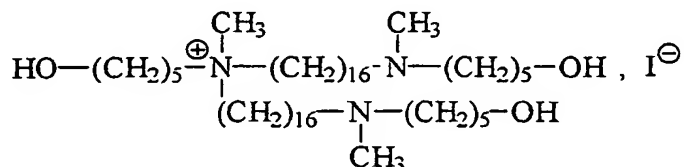
RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,60 (t, 2H, CH₂OH), 2,56 (t, 2H, CH₂NH), 2,40 (s, 3H, CH₃NH), 2,66-1,32 (m, 6H, (CH₂)₃).

SM (Electrospray, mode positif) m/z 118 (M+H)⁺, 100).

b) N,N'-diméthyl-N,N'-(5-hydroxypentyl)-1,16-hexadecanediamine.

0,57g (0,0048 mole) de diisopropyléthylamine et 0,58g (0,0045 mole) de 5-Méthylamino-1-pentanol sont ajoutés à 1,08g (0,0022 mole) de diiodohexadecane dissous dans 50mL d'éthanol. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 48 h, l'éthanol est ensuite éliminé sous pression

réduite. L'analyse par CCM du résidu montre la formation du produit attendu et indique la présence d'une petite quantité d'un composé très polaire identifié par spectrométrie de masse comme étant le sel d'ammonium quaternaire présenté sur la figure ci-dessous.



Le résidu est partiellement dissous dans l'eau et le N,N'-diméthyl-N,N'-(5-hydroxypentyl)-1,16-hexadécane-diamine est extrait dans l'éther avec K₂CO₃, laissant le contaminant polaire dans l'eau. Les phases étherées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,60 (t, 4H, CH₂OH), 2,65-2,40 (m, 8H, CH₂-NH-CH₂),), 2,37 (s, 6H, CH₃N), 1,60-1,21 (m, 40H, 2(CH₂)₃ + (CH₂)₁₄).

c) Chlorhydrate du N,N'-diméthyl-N,N'-(5-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine (P1).

Le résidu obtenu ci-dessus est dissous dans 10 ml de CH₂Cl₂ et 1,7ml de chlorure de thionyle sont ajoutés. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 5h après quoi tous les produits volatiles sont éliminés sous pression réduite. Le résidu est trituré dans l'éther jusqu'à ce qu'un précipité apparaisse. Le précipité est filtré puis recristallisé dans un mélange éthanol-éther pour donner 0,408g (32%) de Chlorhydrate de N,N'-diméthyl-N,N'-(5-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,48 (t, 4H, CH₂Cl), 3,00-2,80 (m, 8H, CH₂-NH⁺(CH₃)-CH₂), 2,70 (d, 6H, CH₃NH⁺), 1,86-1,19 (m, 40H, 2.(CH₂)₃ + (CH₂)₁₄).

SM (Electrospray, mode positif) m/z 247 (M^{++} , 100), m/z 529/531 ($M^{++}Cl^{-}$, 20).

2) Chlorhydrate du N,N'-diméthyl-N,N'-(4-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine (P2).

5 a) 5-Méthylamino-2-pentanol.

10 10,59g (0,10 mole) de γ -valérolactone sont ajoutés à 60ml d'une solution 8M de $MeNH_2$ (0,48 mole) dans le MeOH. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C dans un autoclave pendant 48h. Le résidu obtenu après évaporation de
15 l'excès de $MeNH_2$ sous pression réduite est dissous dans 20ml de THF et est ajouté à une solution de 6,26g (0,17mol) de $LiAlH_4$ dans 80 ml de THF durant 1h pour obtenir un léger reflux. Le reflux est maintenu pendant
20 48h, une solution de soude 5M est ensuite ajoutée goutte à goutte jusqu'à obtention d'une suspension blanchâtre. Le mélange réactionnel est extrait à l'éther, les phases étherées sont séchées sur $MgSO_4$ anhydre et le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu obtenu est distillé sous pression réduite pour donner 6,27g (63%) de
5-méthylamino-2-pentanol.

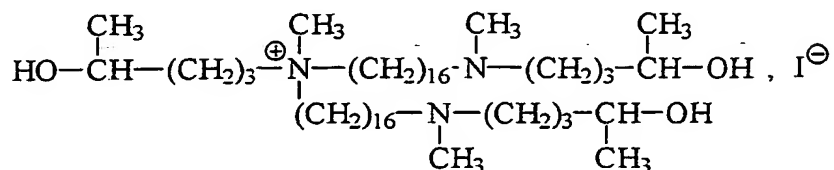
RMN 1H ($CDCl_3$) δ 3,72 (m, 1H, $CHOH$), 2,76-2,48 (m, 2H, CH_2NH), 2,47 (s, 3H, CH_3NH), 2,66-1,32 (m, 6H, $(CH_2)_3$).

SM (Electrospray, mode positif) m/z 118 ($M+H^{+}$, 100).

25 b) N,N'-diméthyl-N,N'-(4-hydroxypentyl)-1,16-hexadécanediamine.

0,59g (4,6 mmole) de diisopropyléthylamine et 0,61g (5,8 mmole) de 5-méthylamino-2-pentanol sont ajoutés à 1,10g (2,3 mmole) de diiodohexadécane dissous dans 50mL d'éthanol. Le mélange réactionnel est porté au reflux
30 pendant 48 h, l'éthanol est ensuite éliminé sous pression réduite. L'analyse par CCM du résidu montre la formation du produit attendu et indique la présence d'une petite

quantité d'un composé très polaire identifié par spectrométrie de masse comme étant le sel d'ammonium quaternaire présenté sur la figure ci-dessous



5 Le résidu est partiellement dissous dans l'eau et la N,N'-diméthyl-N,N'-(4-hydroxypentyl)-1,16-hexadécanediamine est extrait dans l'éther avec K₂CO₃, laissant le contaminant polaire dans l'eau. Les phases éthérées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées
10 sous pression réduite.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,70-3,58 (m, 2H, CHOH), 2,40-2,24 (m, 8H, CH₂-NH⁺(CH₃)-CH₂), 2,16 (s, 6H, CH₃NH⁺), 1,66-1,10 (m, 42H, 2(CH₂)₂ + 2(CH₃CH) + (CH₂)₁₄).

c) Chlorhydrate du N,N'-diméthyl-N,N'-(4-chloropentyl)-
15 1,16-hexadécanediamine (P2).

Le résidu obtenu ci-dessus est dissous dans 10 ml de CH₂Cl₂ et 2mL de chlorure de thionyle sont ajoutés. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 5h après quoi tous les produits volatiles sont éliminés sous
20 pression réduite. Le résidu est trituré dans l'éther jusqu'à ce qu'un précipité apparaisse. Le précipité est filtré puis recristallisé dans un mélange éthanol-éther pour donner 0,415g (32%) de chlorhydrate de N,N'-diméthyl-N,N'-(4-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,00 (m, 2H, CHCl), 3,00-2,87 (m, 8H, CH₂-NH⁺(CH₃)-CH₂),), 2,72 (d, 6H, CH₃NH⁺), 1,86-1,19 (m, 42H, 2(CH₂)₂ + 2(CH₃CH) + (CH₂)₁₄).

SM (Electrospray, mode positif) m/z 247 (M⁺⁺, 100), m/z 529/531 (M⁺⁺Cl⁻, 20).

Etude des activités pharmacologiques de précurseurs
selon l'invention.

A. Activité antipaludique contre *P. falciparum* in vitro

On rapporte dans les tableaux 10 et 11 ci-après les
5 résultats des valeurs de CI_{50} en nM pour les prodrogues
de type disulfure (tableau 10) et celles de type thio-
ester (tableau 11) selon l'invention, ainsi que pour les
drogues correspondantes.

Les mesures de CI_{50} sont déterminées vis-à-vis de *P.*
10 *falciparum* selon la méthode de Desjardins dans laquelle
l'incorporation d' $[^3H]$ hypoxanthine (fig.1) dans les
acides nucléiques sert d'index de la viabilité
cellulaire. Dans chacun des cas, des contrôles en
microscopie optique sont réalisés.

Tableau 10

| Prodrogue TS (Ra = S-R) | | | | | Droque T | |
|--|-------------------------------------|--|------|--------------------------|----------|--------------------------|
| R | Z | R ₃ | nom | IC ₅₀ (nM) | nom | IC ₅₀ (nM) |
| THF-CH ₂ - | -(CH ₂) ₁₂ - | HO-CH ₂ -CH ₂ - | TS3a | 1 | T3 | 2,25 |
| C ₃ H ₇ - | | | TS3b | 1,3 | | |
| C ₆ H ₅ -CH ₂ - | | | TS3c | 1,6 | | |
| HO-CH ₂ -CH ₂ - | | | TS3d | 2,5 | | |
| C ₃ H ₇ - | " | CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ - | TS4b | 3,5 | T4 | 0,65 |
| Et ₂ N(CH ₂) ₂ - | | | TS4c | 2,8 | | |
| C ₃ H ₇ - | " | C ₆ H ₅ -COO-(CH ₂) ₂ - | TS5 | 22 | / | |
| C ₃ H ₇ - | " | H- | TS6b | 3,1 | T6 | 3 |

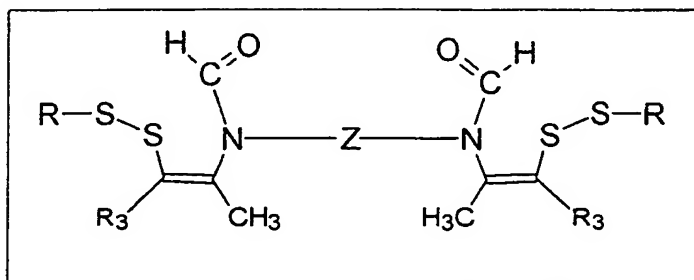
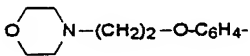
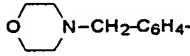
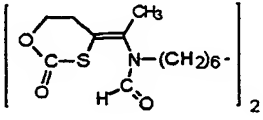


Tableau 11 A

| Prodrogues TE (R _n =RCO) N-dupliquées | | | | Drogue T | |
|--|-------------------------------------|------|--------------------------|----------|--------------------------|
| R | Z | nom | IC ₅₀ (nM) | nom | IC ₅₀ (nM) |
| CH ₃ - | -(CH ₂) ₁₂ - | TE4a | 14 | T4 | 0,65 |
| (CH ₃) ₃ C- | " | TE4b | 12 | | |
| C ₆ H ₅ - | " | TE4c | 2 | | |
| p-CH ₃ O- C ₆ H ₄ - | " | TE4d | 3,4 | | |
|  | " | TE4e | 6,4 | | |
| (C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ -C ₆ H ₄ - | " | TE4f | 2,3 | | |
|  | " | TE4g | 2,3 | | |
| CH ₃ OOC- C ₆ H ₄ - | " | TE4j | 2,7 | | |
| C ₆ H ₅ - | -(CH ₂) ₁₆ | TE8 | 0,6 | T8 | 1,1 |
|  | | TE3 | 2,6 | T3 | 2,25 |

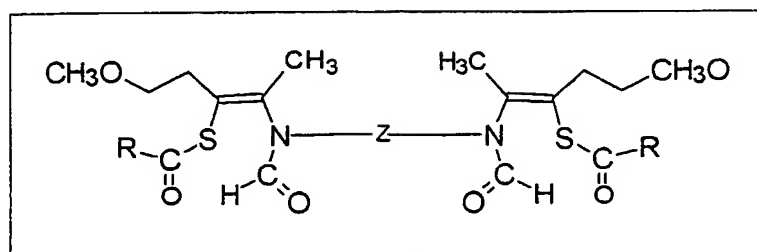
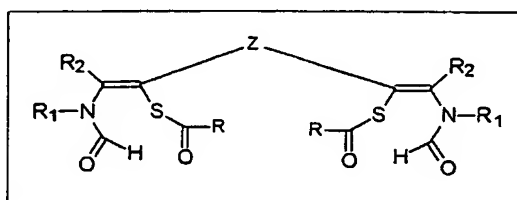


Tableau 11B

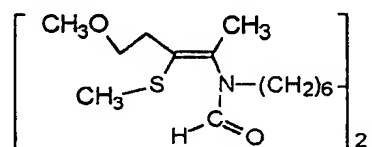
| Prodrogues TE , ('R _a =RCO) C-dupliquées | | | | | | Droque T | |
|---|--|------------------------------------|--|------|--------------------------|----------|--------------------------|
| R | R ₁ | R ₂ | Z | nom | IC ₅₀ (nM) | nom | IC ₅₀ (nM) |
| p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | C ₆ H ₅ -CH ₂ | CH ₃ - | -(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₆ O(CH ₂) ₂ - | TE10 | 12 | T10 | 2,5 |
| C ₆ H ₅ - | CH ₃ - | CH ₂ CO ₂ Et | -(CH ₂) ₁₂ - | TE12 | 16 | T12 | 13 |



Ces résultats montrent que les valeurs de CI_{50} obtenues sont très faibles aussi bien dans la série disulfure que dans la série thioester et sont de l'ordre de 1 à 14 nM pour les dérivés de type bis avec un bras espaceur formé par une chaîne dodécyle.

On remarquera avec intérêt que la valeur de CI_{50} pour les composés cyclisés ionisés est sensiblement du même ordre de grandeur que celle des prodrogues neutres correspondantes.

A titre de comparaison, on a mesuré la valeur de CI_{50} sur un composé ne pouvant pas se cycliser par hydrolyse enzymatique et répondant à la formule



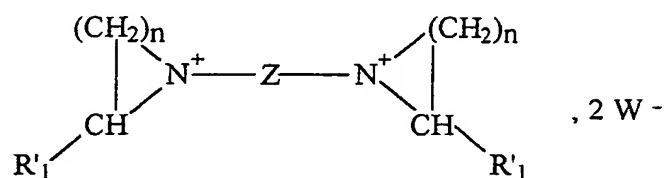
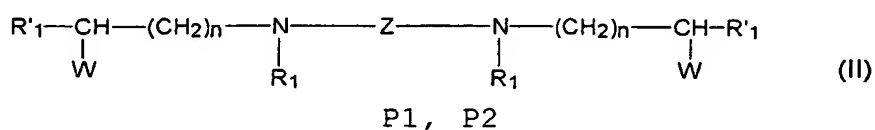
On obtient une valeur de $CI_{50} > 10^{-5}$ M ce qui indique que la cyclisation est nécessaire pour une forte activité antipaludique et suggère également que la cyclisation s'est effectivement produite en présence de sérum et/ou des érythrocytes infectés durant les 48 heures du test *in vitro* de mesure de l'activité antipaludique.

Dans le tableau 12 ci-après, on donne les résultats des mesures de CI_{50} effectuées sur des haloalkylamines selon l'invention. Ces résultats concernent les prodrogues appelées P1 et P2 et les dérivés cyclisés correspondants G26 et G27 respectivement.

Tableau 12

| Nom | Z | R' ₁ | R ₁ | n | W | CI_{50} (nM) |
|-----|-------------------------------------|-----------------|-----------------|---|----|----------------|
| P1 | -(CH ₂) ₁₆ - | H | CH ₃ | 4 | Cl | 1,7 |

| | | | | | | |
|-----|---|-----------------|---|---|----|------|
| G26 | " | " | " | " | I | 0,55 |
| P2 | " | CH ₃ | " | 3 | Cl | 0,5 |
| G27 | " | " | " | " | I | 1,4 |



G26, G27

B) Activité antipaludique *in vivo* chez la souris infectée par *P. vinckei* et tolérance après administration dans des conditions aiguës ou semi-chroniques.

On rapporte dans le tableau 13 ci-après, les résultats obtenus avec des prodrogues selon l'invention de type disulfure (TS3b), de type thioester (TE4c, TE4a et TE4e), la drogue correspondante T3 et, à titre de comparaison, le dérivé d'ammonium quaternaire G25.

Tableau 13

| Drogue | <i>In vitro</i> CI ₅₀ (nM) (<i>P. falciparum</i>) | <i>In vivo</i> DL ₅₀ (mg/kg) (souris) | | Indice d' absorption orale ^c | <i>In vivo</i> DE ₅₀ (mg/kg) [TI] (<i>P. vinckei</i>) |
|--------|--|--|----------------------------|---|---|
| | | aigûes ^a | semichronique ^b | | |
| G25 | 0,6 | ip 1,27 po 130 | 1,15 65 | 87 | 0,22 [5,2] ~15 [4,4] |
| T3 | 2,25 | ip 10 po 700 | 7,5 160 | 70 | 0,2 [38] |
| TS3b | 1,3 | ip 240 po 1600 | 90 (32*) 410 | 6,7 | ~7 [4,6* < TI < 12,8] ~180 [2,3] |
| TE4c | 2 | ip 100 po ~1000 | ≥ 30 ^d ~ 300 | ~10 | 1 [≥ 30] ^e 30 > x > 1 [10 < TI < 100] ^e |
| TE4a | 14 | ip ~50 po ~1000 | n.d. | ~20 | |
| TE4e | 6,4 | ip ~50 | | | |

La CI₅₀ est la concentration qui inhibe de 50 % la croissance *in vitro* de *P. falciparum* : la DL₅₀ est la dose létale correspondant à la mort de 50 % des souris et la DE₅₀ est la dose efficace pour inhiber de 50 % la croissance *in vivo* de *P. vinckei* selon un test suppressif de 4 jours, IT correspond à l'indice thérapeutique, IT = DL₅₀ (semi-chronique)/DE₅₀ ; ip: administration intra-péritonéale ; po : per os.

Dans ce tableau, a) à e) ont les significations suivantes:

- a) : correspond à une seule dose ;
- b) correspond à une administration deux fois par jour, pendant 4 jours consécutifs ;
- c) correspond au rapport DL₅₀ po/DL₅₀ ip dans des conditions d'administration aigüe, rapport appelé ci-après "indice d'absorption orale" ;
- d) correspond à la mort de seulement 25 % des souris.
- "*" La DL₅₀ (semi-chronique) diminue chez les souris infectées par le paludisme ;

e) TE4c a été utilisé dans un mélange 50/50 de PEG/huile de castor.

Ces résultats montrent que les prodrogues de l'invention possèdent une forte activité antipaludique *in vitro* et *in vivo* ainsi qu'une bonne tolérance et une absorption élevées.

C) Caractéristiques pharmacocinétiques et taux sérique.

C1. Paramètres pharmacocinétiques chez la souris

On rapporte ci-après les résultats des paramètres pharmacocinétiques après administration par voie intrapéritonéale ou orale chez la souris pour une prodrogue de type disulfure (TS3b) et une prodrogue de type thioester (TE4c).

Pour la détermination du niveau sérique, on utilise des bio-essais *ex vivo* : brièvement, le médicament est administré à l'animal, puis on procède à des prélèvements sanguins répétés. Les sera sont décomplémentés pendant 30 min à 56°C. Le contenu en métabolite actif est alors déterminé par incubation de différentes concentrations (dilution dichotomique) de chaque sérum, en présence de suspensions d'érythrocytes infectés par *P. falciparum*, selon la méthode de DESJARDINS à la [³H] hypoxanthine.

Les résultats sont exprimés en SI₅₀, ce qui correspond au pourcentage de sérum (contenant un métabolite actif) capable d'inhiber la croissance de *P. falciparum* de 50 %.

Cette valeur est alors transformée en concentration sérique, (habituellement exprimée en ng/ml) en testant le composé actif directement (sans passage chez l'animal), sur la même suspension infectée par *P. falciparum* et en déterminant sa valeur de CI₅₀ (en ng/ml) [taux sérique = CI₅₀] (en ng/ml) x 100/SI₅₀ (en %)].

Les résultats sont exprimés en log (taux sérique de médicaments), en fonction du temps, ce qui permet l'évaluation du demi-temps pour la distribution vers le compartiment sérique $t_{1/2(d)}$; du demi-temps pour l'élimination du compartiment sérique ($t_{1/2(e)}$) ; de C_0 , correspondant au taux sérique extrapolé à l'origine dans la phase d'élimination ; de AUC (qui indique la quantité de drogue circulant dans le courant sanguin) ; et la bio-disponibilité relative dans le mode d'administration par voie orale, versus le mode par voie intrapéritonéale [AUC (po)/AUC (ip)] qui est significatif du degré d'absorption par voie orale.

. Pharmacocinétiques de TE4c

On administre à des souris des doses de 3 et 50 mg par kg de TE4c, par voie intrapéritonéale et par voie orale, ce qui correspond à des $DL_{50}/33$ et $DL_{50}/20$ respectivement.

Le composé est solubilisé dans du DMSO à 10 %. Même à ces faibles doses, on observe des taux sériques élevés avec un profil pharmacocinétique bi-phasique pour les deux voies. Les résultats sont donnés sur la figure 2 qui indique la concentration en métabolite actif sérique en ng/ml) en fonction du temps en heures.

Sur cette figure, (-v-) correspond à l'administration ip à 3 mg/kg et la courbe avec (-o-) à l'administration po à 50 mg/kg.

Dans la première phase, on observe très rapidement un pic (en moins de deux heures) avec des taux sériques diminuant jusqu'à 4 à 7 heures, puis augmentant et on note à nouveau un pic autour de 15 heures, et ceci pour les deux voies d'administration.

Ces résultats suggèrent une première phase rapide au cours de laquelle la prodrogue est distribuée et entre

dans le compartiment sérique. Une fois dans ce compartiment, la prodrogue se transforme vraisemblablement en composé ammonium quaternaire.

La deuxième phase peut alors être exploitée pour
5 déterminer les paramètres pharmacocinétiques du dérivé ionisé.

En considérant que la transformation en drogue ionisée est totale, le profil pharmacocinétique peut être redessiné sur la base de la CI_{50} de la drogue et non sur
10 celui de la prodrogue (voir figure 3, où les légendes des courbes sont les mêmes que dans la figure 2). La représentation semi-logarithmique permet de déterminer les paramètres pharmacocinétiques principaux du métabolite actif (qui est supposé être la drogue ammonium
15 quaternaire T4) pour les deux voies d'administration (voir figure 4 où les résultats sont redessinés à partir des figures 2 et 3). Les paramètres pharmacocinétiques sont $C_0 = 180$ ng/ml, $t_{1/2} = 12$ heures, $AUC = 3,3$ μ g.h/ml après administration ip à 3 mg/kg, et $C_0 = 130$ ng/ml, $t_{1/2} =$
20 12 h 30, $AUC = 2,7$ μ g.h/ml après administration orale à 50 mg/kg. Dans ces conditions, la biodisponibilité relative est de 5 %.

Dans une autre série d'expériences, on a étudié la pharmacocinétique à des doses plus élevées de TE4c (10
25 mg/kg ip et 150 mg/kg po).

Un profil biphasique a également été observé avec des taux sériques plus élevés et dans ce cas le second pic s'est produit légèrement plus tard (autour de 23 h) comme le montrent les figures 5A et 5B.

30 Estimation des paramètres pharmacocinétiques : par voie orale,

$C_0 = 1$ μ g/ml et $t_{1/2}$ autour de 10 heures.

. Pharmacocinétique de TS3b

TS3b a été administré à la souris à des doses de 50 et 400 mg/kg, respectivement par voie intrapéritonéale et par voie orale ($DL_{50}/3$ approximativement).

5 On observe des taux sériques élevés formant des pics 2 à 4 heures après l'administration de drogues (figure 6). Les paramètres pharmacocinétiques ont été alors estimés à partir de la représentation semi-logarithmique de la concentration sérique (calculée sur la base de la
10 CI_{50} de TS3b en fonction du temps).

Après administration intra-péritonéale à 50 mg/kg, on obtient C_0 de 2,75 $\mu\text{g/ml}$ avec $t_{1/2}$ d'environ 6 heures.

Par voie orale à 400 mg/kg, C_0 est de 1,8 $\mu\text{g/ml}$, indiquant de très hauts taux sériques. Le $t_{1/2}$ apparent
15 est de 13 heures. Une telle différence dans les $t_{1/2}$ entre les deux voies d'administration pourrait indiquer une différence de métabolisation de la prodrogue.

Le profil de pharmacocinétique observé sur la figure 6, pourrait refléter seulement la première phase d'un
20 profil biphasique, correspondant à une phase absorption /distribution, comme celle observée pour la prodrogue de type thioester TE4c.

Une autre série d'expériences a été réalisée pour vérifier l'existence d'un profil biphasique, avec des
25 prélèvements sanguins jusqu'à 30 heures après l'administration de la drogue par voie ip (voir figure 7 qui donne la concentration de TS3b sérique en ng/ml en fonction du temps en heures).

On constate qu'on obtient bien un profil biphasique,
30 bien qu'incomplet.

La première phase se caractérise par un pic à environ 2 heures avec des taux sériques diminuant jusqu'à 10 heures; entre 10 et 24 heures, on n'observe qu'une

augmentation légère suivie d'une remontée brutale entre 24 h et 30 heures. Ceci correspond vraisemblablement à une première phase dans laquelle la prodrogue est distribuée et entre dans le compartiment sérique.

5 Cette première phase apparaît moins tôt que pour TE4C considéré ci-dessus.

 Une fois dans le compartiment sérique, la transformation de la prodrogue en composé quaternaire se produit. Des expériences pharmacocinétiques à très long
10 terme doivent être réalisées pour évaluer les paramètres de pharmacocinétique de la deuxième phase (c'est-à-dire du dérivé ionisé correspondant à T3) ce qui a conduit à utiliser comme modèle le singe.

Paramètres pharmacocinétiques chez le singe.

15 On administre par voie intramusculaire TS3b à des singes *Macaca fascicularis* à 4 mg/kg (voir figures 8A et 8B qui donnent la concentration en TS3b en ng/ml en fonction du temps en heures).

 On effectue des prélèvements sanguins répétés
20 jusqu'à 76 heures et on observe un profil biphasique net.

 La première phase forme un pic très rapidement en moins de deux heures avec des taux sériques diminuant jusqu'à 10 heures, puis augmentant et formant un pic à nouveau autour de 30 heures.

25 Comme indiqué ci-dessus, ceci peut correspondre à la première phase rapide pendant laquelle la prodrogue est distribuée et entre dans le compartiment sérique.

 Une fois dans ce compartiment, la prodrogue se transforme en composés ammonium quaternaires.

30 La seconde phase peut alors être exploitée pour déterminer les paramètres de pharmacocinétique du dérivé ionisé correspondant à T3.

En considérant que la transformation complète en
drogue ionisée s'est produite, le profil
pharmacocinétique peut être redessiné ci-dessus sur la
base de la CI_{50} de la drogue et non sur celui de la
5 prodroque (voir figure 8A). On observe des taux sériques
élevés, C_0 est de 1,4 $\mu\text{g/ml}$ et $t_{1/2}$ autour de 17 heures.

L'ensemble de ces résultats met en évidence des
propriétés pharmacocinétiques des différents produits
appropriées pour en exploiter les différentes activités
10 pharmacologiques revendiquées.

Activité antipaludique contre *Plasmodium falciparum*
chez le singe *Aotus*.

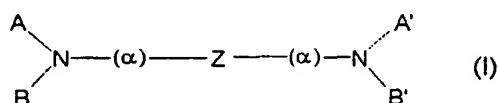
3 singes *Aotus* ont été infectés par *P. falciparum*
(souche FVO). Lorsque la parasitémie sanguine a atteint 1
15 % (2 singes) ou 6 % (1 singe), un traitement par voie
intramusculaire à raison de 2 injections par jour de TE4c
(2mg/kg), pendant 8 jours, a été pratiqué. Dans chacun
des cas, la parasitémie sanguine a été complètement
éliminée et aucune recrudescence n'a été observée dans
20 les 6 mois suivant le traitement. Ces résultats indiquent
une capacité bien réelle du composé à guérir le paludisme
humain du à *P. falciparum*.

Activités antibabésioses des composés

Les produits TE4c, TS3b et P1 ont aussi été évalués
25 *in vitro* pour leurs activités contre *Babesia divergens* et
B. canis. Dans l'un et l'autre cas, les composés TE4c,
TS3b et P1 se sont montrés particulièrement actifs (CI_{50}
< 20 nM). Ces résultats indiquent une activité
antibabésia puissante pour ce type de composés.

REVENDICATIONS

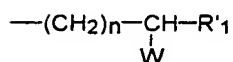
1/ Précurseurs de drogues à effet anti-paludique, caractérisés en ce qu'il s'agit de sels de bis-ammonium quaternaire et qu'ils répondent à la formule générale (I)



dans laquelle

- A et A' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

. soit, respectivement, un groupe A₁ et A'₁ de formule



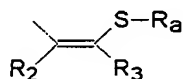
où n est un entier de 2 à 4 ; R'₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, éventuellement substitué par un radical aryle (notamment un radical phényle), un hydroxy, un alkoxy, dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 5 C, ou aryloxy (notamment phénoxy) ; et W représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome ou l'iode, ou un groupe nucléofuge, comme le radical tosyle CH₃-C₆H₄-SO₃, mésityle CH₃-SO₃, CF₃-SO₃, NO₂-C₆H₄-SO₃,

. soit un groupe A₂ qui représente un radical formyle -CHO, , ou acétyl -COCH₃,

- B et B' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

. soit respectivement les groupes \underline{B}_1 et \underline{B}'_1 , si \underline{A} et \underline{A}' représentent respectivement \underline{A}_1 et \underline{A}'_1 , \underline{B}_1 et \underline{B}'_1 représentant un groupe R_1 qui présente la même définition que \underline{R}'_1 ci-dessus, mais ne peut pas être un atome d'hydrogène,

. soit respectivement les groupes \underline{B}_2 et \underline{B}'_2 , si \underline{A} et \underline{A}' représentent \underline{A}_2 , \underline{B}_2 ou \underline{B}'_2 étant le groupe \underline{R}_1 tel que défini ci-dessus, ou un groupement de formule

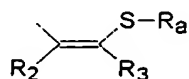


dans lequel -Ra représente un groupe RS- ou RCO-, où R est un radical alkyle en C1 à C6, notamment de C1 à C5, linéaire, ramifié ou cyclique, le cas échéant substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy ou alcoxy (ou aryloxy) ou un groupe amino et/ou un groupe -COOH ou COOM, où M est un alkyle en C1 à C3 ; un radical phényle ou benzyle, dans lequel le radical phényle est le cas échéant substitué par au moins un radical alkyle ou alcoxy en C1 à C5, ceux-ci étant éventuellement substitués par un groupe amino, ou par un hétérocycle azoté ou oxygéné, un groupe -COOH ou -COOM; ou un groupe -CH₂-hétérocycle, à 5 ou 6 éléments, azoté et/ou oxygéné ; \underline{R}_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, ou un groupe -CH₂-COO-alkyl(C1 à C5); et \underline{R}_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle en C1 à C5, le cas échéant substitué par -OH, un groupement phosphate, un radical alkoxy, dans lequel le radical alkyle est en C1 à C3, ou aryloxy; ou un groupe alkyl (ou aryl) carbonyloxy; ou encore \underline{R}_2 et \underline{R}_3 forment ensemble un cycle à 5 ou 6 atomes de carbone ; R et R₃

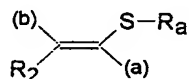
peuvent être reliés pour former un cycle de 5 à 7 atomes (carbone, oxygène, soufre)

- α représente

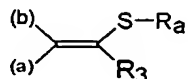
5 . soit une simple liaison, lorsque \underline{A} et \underline{A}' représentent \underline{A}_1 et \underline{A}'_1 : ou lorsque \underline{A} et \underline{A}' représentent \underline{A}_2 , c'est-à-dire un groupe -CHO ou -COCH₃, et \underline{B}_2 et \underline{B}'_2 représentent



10 . soit, lorsque \underline{A} et \underline{A}' représentent \underline{A}_2 et \underline{B}_2 et \underline{B}'_2 représentent \underline{R}_1 , un groupement de formule



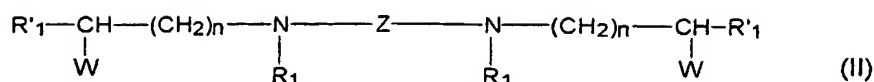
ou un groupement de formule



15 dans lesquels (a) représente une liaison vers \underline{Z} et (b) une liaison vers l'atome d'azote.

20 - \underline{Z} représente un radical alkyle en C6 à C21, notamment de C13 à C21, le cas échéant avec insertion d'une ou de plusieurs liaisons multiples, et/ou d'un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou S, et/ou d'un ou de plusieurs cycles aromatiques, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

2/ Précurseurs selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit d'haloalkylamines, répondant à la formule générale (II)



dans laquelle R_1 , R'_1 , W , n et Z sont tels que définis dans la revendication 1.

5 3/ Précurseurs selon la revendication 1, caractérisé en ce que Z représente un radical alkyle de C13 à C21.

 4/ Précurseurs selon la revendication 3, caractérisés en ce que Z représente un groupe $-(CH_2)_{16}-$.

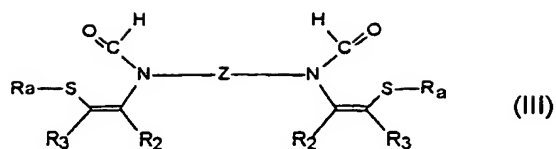
10 5/ Précurseurs selon l'une quelconque des revendications revendication 2 à 4, caractérisés en ce que R_1 est un radical méthyle.

 6/ Précurseurs selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, caractérisés en ce que R_1 est un
15 radical méthyle et R'_1 est soit un atome d'hydrogène, soit un radical méthyle, et W est un atome de chlore.

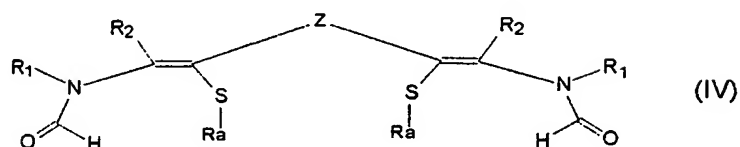
 7/ Précurseurs selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, caractérisés en ce qu'ils sont
20 choisis parmi le chlorhydrate du N, N'-diméthyl-N,N'-(5-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine, ou le chlorhydrate du N, N'-diméthyl-N,N'-(4-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine.

 8/ Précurseurs selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit de précurseurs de
25 thiazolium répondant à la formule générale (III).

65

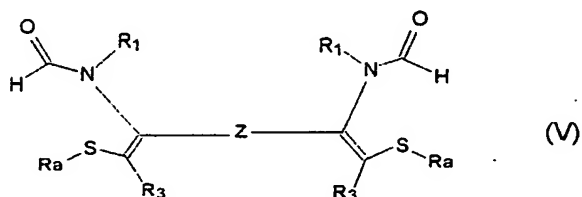


ou à la formule générale (IV)



5

ou à la formule générale (V)



10

dans laquelle \underline{R}_a , \underline{R}_1 , \underline{R}_2 , et \underline{Z} sont tels que définis dans la revendication 1.

9/ Précurseurs selon la revendication 8, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule III dans laquelle \underline{R}_a représente un radical RCO-.

15

10/ Précurseurs selon la revendication 9, caractérisés en ce qu'il sont choisis parmi

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane,

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-diéthylaminométhylphényl-carboxy)thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane,

5 le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-morpholino-méthylphénylcarboxy)-thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane,

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1,16-diaminohexadécane, et

10 le N,N'-diformyl-N,N'-di[1(2-oxo-4,5-dihydro-1,3-oxathian-4-ylidène)éthyl]-1,12-diaminododécane

11/ Précurseurs selon la revendication 8, caractérisés en ce que R_a représente RS-.

12/ Précurseurs selon la revendication 11, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi

15 le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-tétrahydrofurfuryl-méthyldithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane,

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyl-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane,

20 le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-benzyl-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane,

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-(2-hydroxyéthyl)-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3d)

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane,

25 et le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-éthényl]-1,12-diaminododécane.

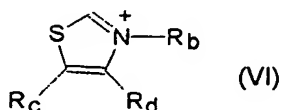
13/ Précurseurs selon la revendication 8, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule IV et sont choisis parmi le 2,17-(N,N'-diformyl-N,N'-

diméthyl) diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-
 dioxaoctadéca-2,16-diène, le 2,17-(N,N'-diformyl-N,N'-
 dibenzyl) diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-
 dioxaoctadéca-2,16-diène, le 3,18 (N,N'-diformyl-N,N'-
 5 diméthyl) diamino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-
 diènedioate d'éthyle (TE12), le 3,18-(N,N'-diformyl-N,N'-
 dibenzyl) diamino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-
 diènedioate d'éthyle.

14/ Précurseurs selon la revendication 8,
 10 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (V) et
 sont choisis parmi le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-
 diméthyl) diamino-1,16-S-thiobenzoyl-hexadéca-1,15-diène.

le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl) diamino-1,16-S-thio-
 benzoyl-hexadéca-1,15-diène.

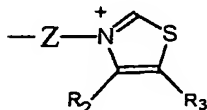
15 15/ Les dérivés cyclisés correspondant aux
 précurseurs de thiazolium selon l'une quelconque des
 revendications 8 à 14 répondant à la formule générale
 (VI)



20

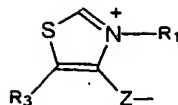
dans laquelle

.R_b représente R₁ ou T, T représentant le groupe de
 formule

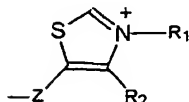


25 . R_d représente R₂ ou P, P représentant le groupe de
 formule

68



R_c représente R₃ ou U, U représentant le groupe de formule



5 R₁, R₂, R₃ et Z étant tels que définis dans la revendication 1,

étant entendu que R_b = T, si R_c = R₃ et R_d = R₂ ; R_d = P, si R_c = R₃ et R_b = R₁ ; et R_c = U, si R_b = R₁ et R_d = R₂.

10 16/ Procédé d'obtention de précurseurs de thiazolium de formule générale (III) à (IV) selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il comprend la réaction en milieu basique d'un dérivé de thiazole de formule (VI).

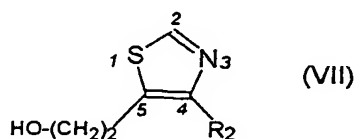
15 17/ Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que pour obtenir les composés dans lesquels R_a = RCO-, on fait réagir un dérivé de thiazolium de formule (VI) avec un dérivé RCOR', où R est tel que défini dans la revendication 1 et R' est un atome d'halogène, et pour obtenir les composés dans lesquels
20 R_a = RS-, on fait réagir lesdits dérivés de thiazolium de formule (VI) avec un dérivé de thiosulfate RS₂O₃Na.

18/ Procédé selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que

25 - pour obtenir les composés de formule (III) on fait réagir un dérivé de thiazole convenablement

substitué avec un dihalogénure d'alkyle, à reflux dans un solvant organique, l'ouverture du cycle thiazolium se faisant ensuite en milieu basique, et par action soit de $R-COCl$, soit de RS_2O_3Na ,

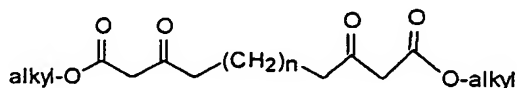
- 5 - pour obtenir les composés de formule IV, qui comportent un oxygène dans la chaîne Z, on fait réagir un dérivé de thiazole de formule générale (VII)



10

- avec un dihalogénure d'alcane, en milieu basique, puis l'addition de R_1X , le milieu réactionnel étant avantageusement porté à reflux dans un solvant organique, notamment alcoolique comme l'éthanol, pendant
- 15 une durée suffisante pour obtenir la quaternisation de l'atome d'azote du thiazole par fixation de R_1 , l'ouverture du cycle thiazolium étant obtenue ensuite en milieu basique, puis par action soit de $R-COCl$, soit de
- 20 RS_2O_3Na ,

- pour obtenir les composés de formule (IV) ne comportant pas d'oxygène dans la chaîne Z, on synthétise tout d'abord un composé de structure

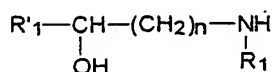


- 25 par réaction d'un acétoacétate d'alkyle avec NaH , suivie d'une alkylation, puis de l'addition d'un dihalogénoalcane, le composé obtenu étant ensuite

dibromé, puis additionné de thioformamide et, après reflux plusieurs jours, de R_1X , ce qui conduit, après un nouveau reflux pendant plusieurs jours, à un thiazolium dont l'ouverture est ensuite réalisée en milieu basique, puis action de $R-COCl$ ou de $R-S_2O_3Na$,

- pour obtenir les composés de formule (V) ne comportant pas d'oxygène dans la chaîne Z , on fait réagir un composé $Z(CO-CH_2 X)_2$ avec $CH(=S)NH_2$, puis on ajoute R_1X , l'ouverture du cycle thiazolium étant ensuite réalisée en milieu basique, puis en ajoutant $R-COCl$ ou $R-S_2O_3Na$.

19/ Procédé d'obtention d'haloalkylamines selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend l'alkylation d'un aminoalcool de formule



par un α,ω -dihalogénure d'alkyle $X-Z-X$, ce qui conduit à un bis-aminoalcool traité par un composé capable de libérer le groupe W.

20/ Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace d'au moins un précurseur tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou d'au moins un composé selon la revendication 15, en association avec un véhicule pharmaceutique inerte.

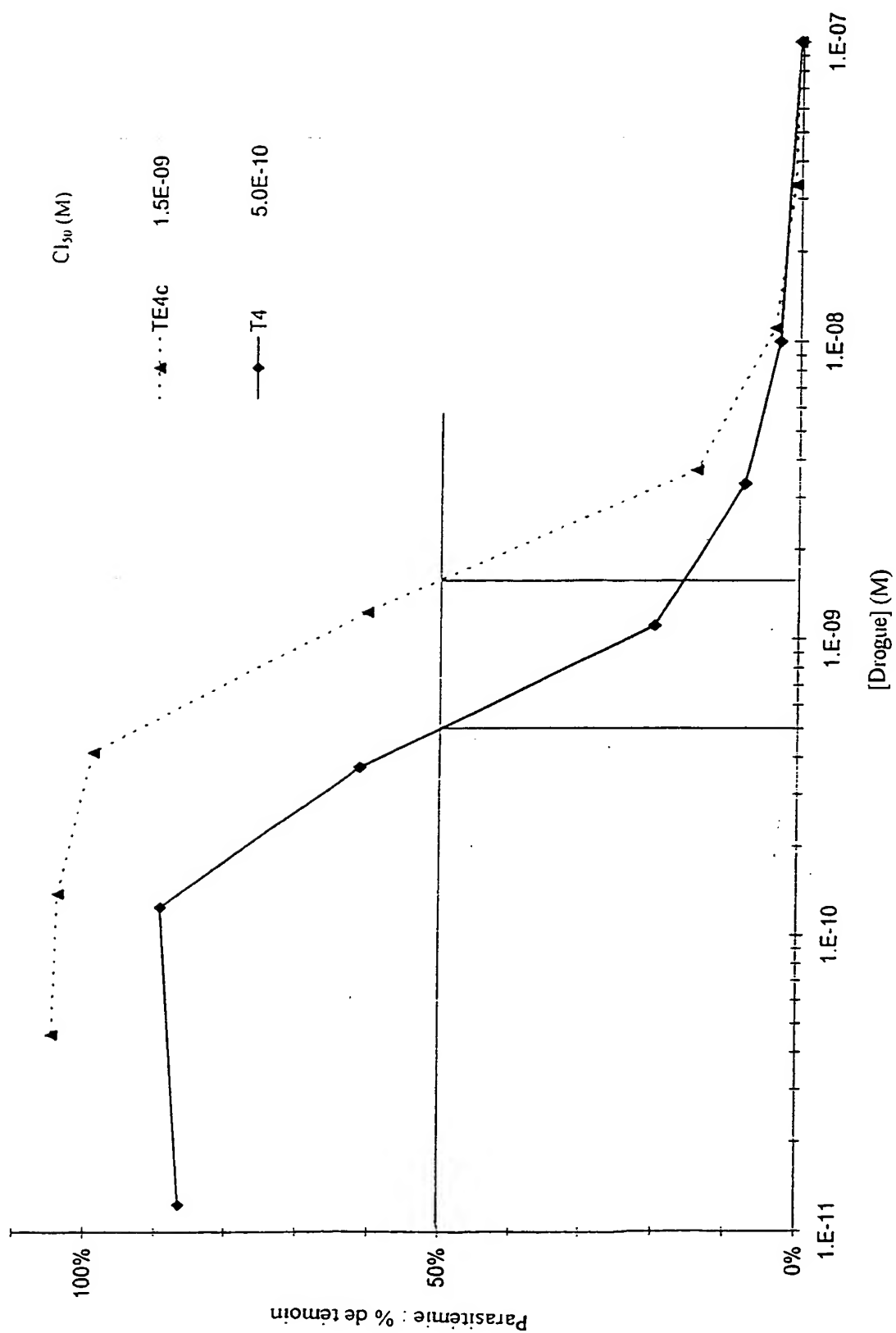
21/ Compositions pharmaceutiques selon la revendication 20, caractérisées en ce qu'elles sont administrables par voie orale, par voie injectable, ou encore par voie rectale.

22/ Compositions selon la revendication 20 ou 21 pour le traitement des maladies infectieuses, en particulier du paludisme ou des babésioses chez l'homme ou l'animal, caractérisées en ce qu'elles comprennent une
5 quantité efficace des précurseurs selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou d'au moins un composé selon la revendication 15.

23/ Utilisation d'au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou selon la
10 revendication 15, pour fabriquer des médicaments pour le traitement des maladies infectieuses, en particulier du paludisme ou des babésioses chez l'homme ou l'animal.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIGURE 1



THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIGURE 2

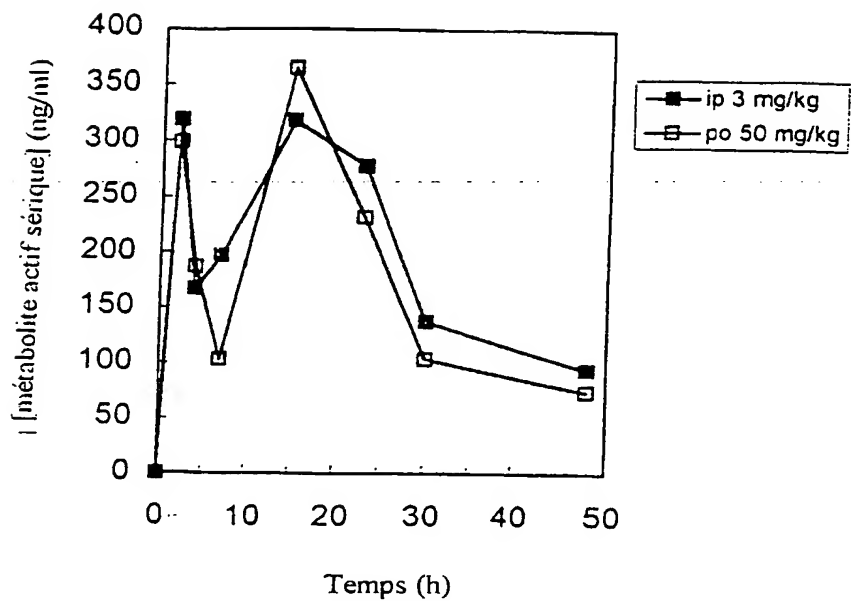
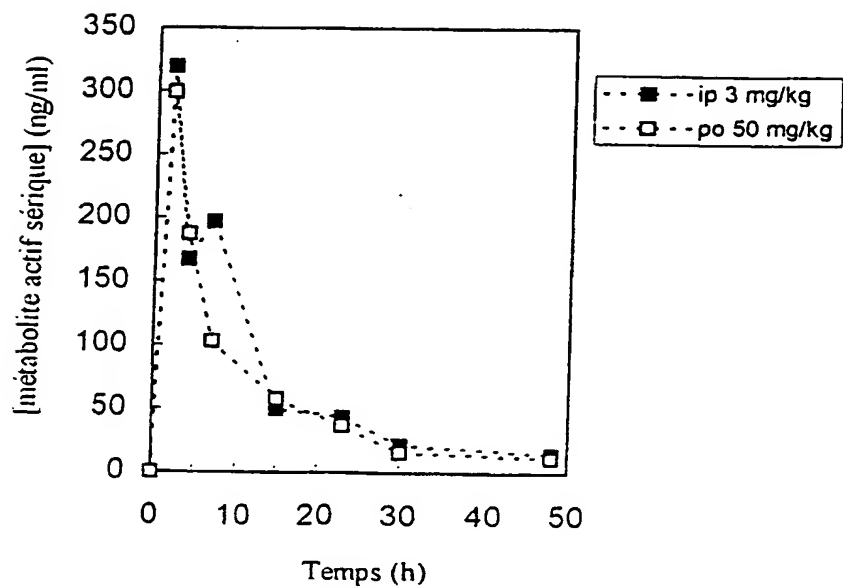
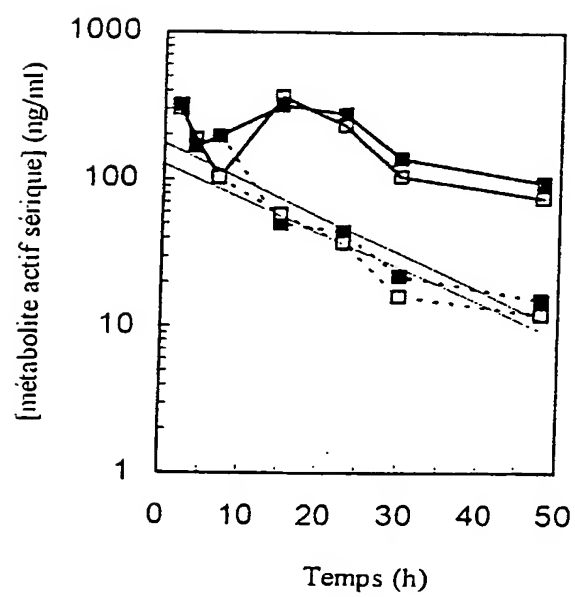


FIGURE 3



THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIGURE 4



THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIGURE 5A

[métabolite actif sérique] (ng/ml)

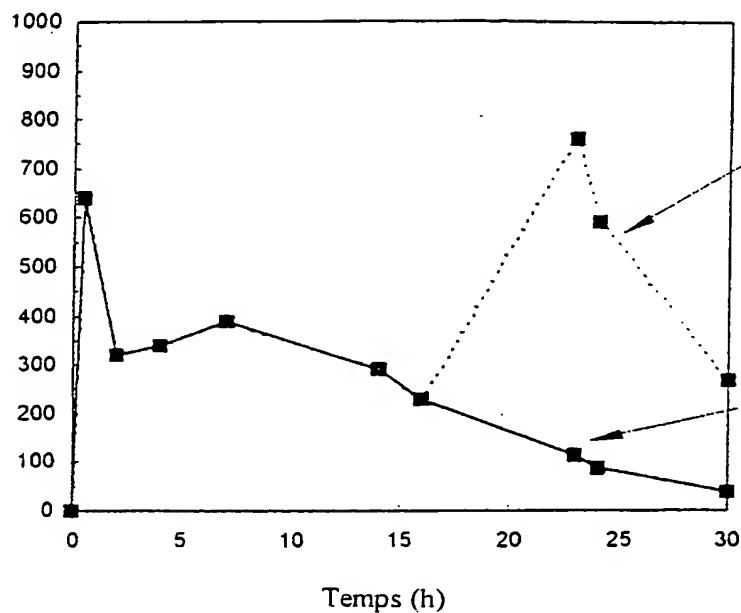
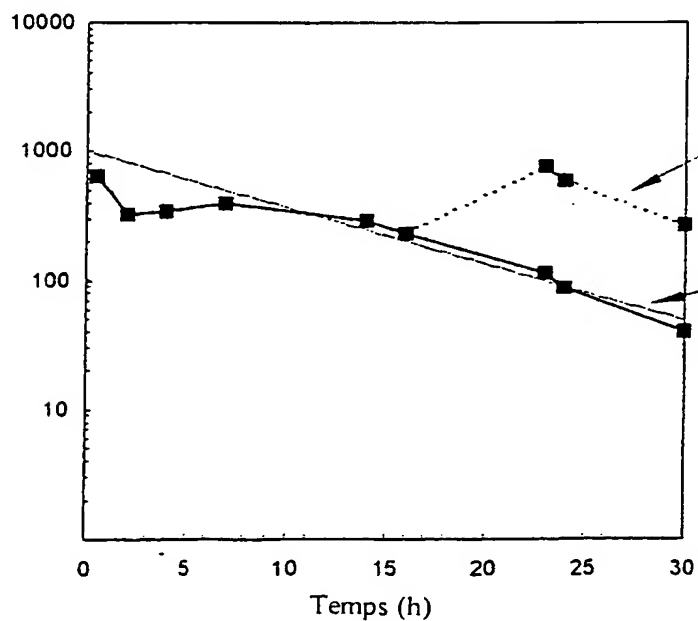


FIGURE 5B

[métabolite actif sérique] (ng/ml)



THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIGURE 6

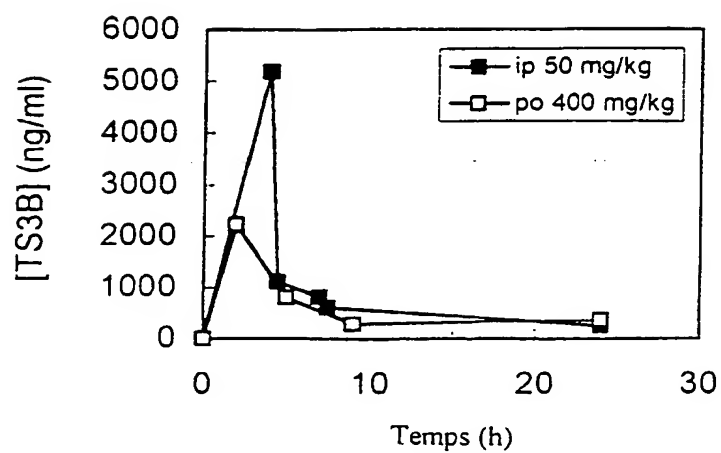
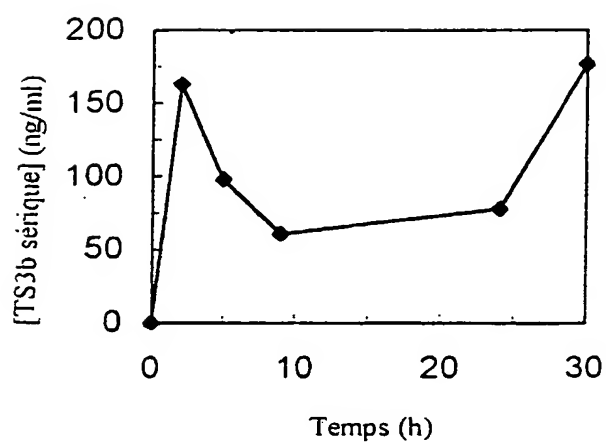


FIGURE 7



THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIGURE 8A

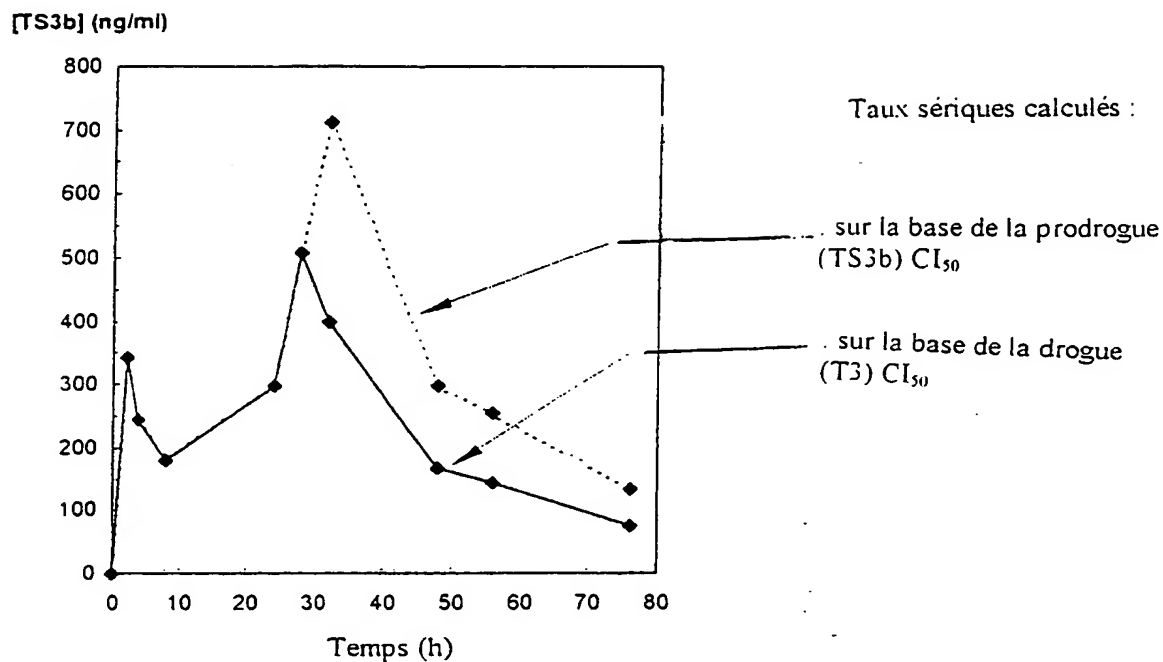
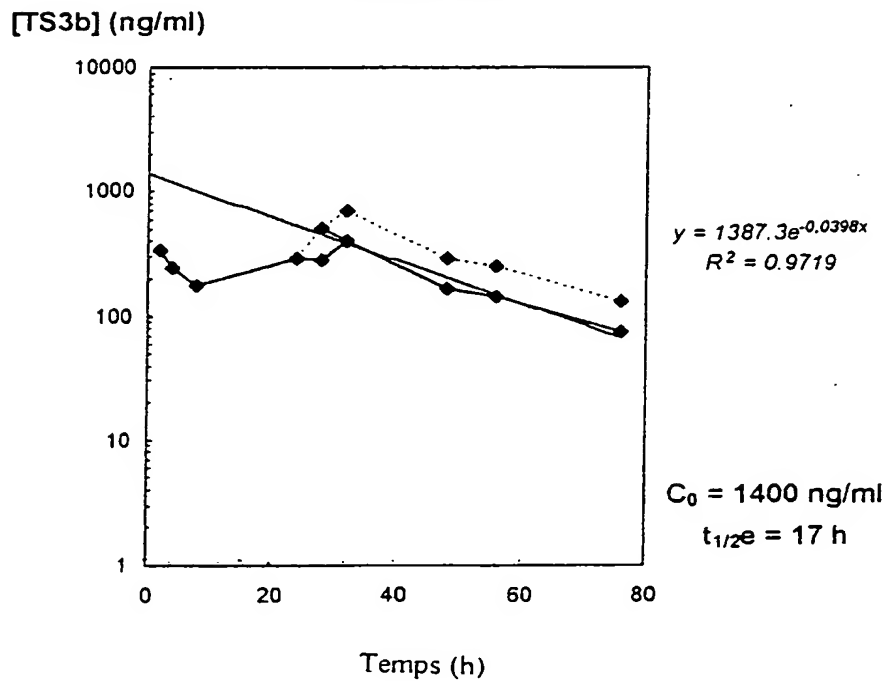


FIGURE 8B





THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No

PCT/FR 00/02122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C211/09 C07C327/30 C07C323/27 C07C323/59 C07D277/22
 C07D277/24 C07D277/30 C07D295/14 A61K31/14 A61K31/145
 A61K31/425 A61P33/06 C07D327/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | MARTI, JOSEP ET AL: "Introduction to a rational design of chiral thiazolium salts" TETRAHEDRON LETT. (1993), 34(3), 521-4, XP002141680 page 524; figure 4 | 15 |
| A | US 3 278 537 A (HIKOICHI HAGIWARA) 11 October 1966 (1966-10-11) examples | 1,8 |
| X | US 3 131 220 A (CH. L. ZIRKLE) 28 April 1964 (1964-04-28) claims; examples 2,5,6,8,11,13,14 -/-- | 1,2,5 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 2000

Date of mailing of the international search report

29/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pauwels, G

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 55, no. 12, 12 June 1961 (1961-06-12) Columbus, Ohio, US; R.R. MITCHELL: "The intestinal absorption of some omega-haloalkylamines and their quaternary analogs" column 11643g; XP002141681 abstract & J. PHARMACOL. EXPTL. THERAP., vol. 131, 1961, pages 334-340, ----- | 1,2,5, 20,21 |
| A | FR 2 751 967 A (VIRBAC SA) 6 February 1998 (1998-02-06) claims ----- | 1,20,21 |
| X | F. LOPEZ-CALAHORRA ET AL.: "Use of 3,3'-polymethylene-bridged thazolium salts plus bases as catalysts of benzoin condensation and its mechanistic implications: Proposal of a new mechanism in aprotic conditions" HETEROCYCLES, vol. 37, no. 3, 1994, pages 1570-1597, XP002141688 page 1595 -page 1596 ----- | 15 |
| X | D.D.LIBMAN ET AL.: "Somes bisquaternary salts" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1952, pages 2305-2307, XP002141689 LETCHWORTH GB page 2306 ----- | 15 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02122

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| US 3278537 A | 11-10-1966 | BE 647159 A DE 1470368 A FR 1403095 A CH 465618 A | 27-10-1964 11-02-1971 29-10-1965 |
| US 3131220 A | 28-04-1964 | NONE | |
| FR 2751967 A | 06-02-1998 | BR 9710629 A CN 1232388 A EP 0917465 A WO 9804252 A US 6096788 A | 17-08-1999 20-10-1999 26-05-1999 05-02-1998 01-08-2000 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/02122

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

| | | | | | |
|-------|------------|------------|------------|------------|------------|
| CIB 7 | C07C211/09 | C07C327/30 | C07C323/27 | C07C323/59 | C07D277/22 |
| | C07D277/24 | C07D277/30 | C07D295/14 | A61K31/14 | A61K31/145 |
| | A61K31/425 | A61P33/06 | C07D327/06 | | |

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| X | MARTI, JOSEP ET AL: "Introduction to a rational design of chiral thiazolium salts" TETRAHEDRON LETT. (1993), 34(3), 521-4, XP002141680 page 524; figure 4 --- | 15 |
| A | US 3 278 537 A (HIKOICHI HAGIWARA) 11 octobre 1966 (1966-10-11) exemples --- | 1,8 |
| X | US 3 131 220 A (CH. L. ZIRKLE) 28 avril 1964 (1964-04-28) revendications; exemples 2,5,6,8,11,13,14 --- | 1,2,5 |
| | --- -/-- | |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Pauwels, G

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| X | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 55, no. 12, 12 juin 1961 (1961-06-12) Columbus, Ohio, US; R.R. MITCHELL: "The intestinal absorption of some omega-haloalkylamines and their quaternary analogs" colonne 11643g; XP002141681 abrégé & J. PHARMACOL. EXPTL. THERAP., vol. 131, 1961, pages 334-340, ---- | 1,2,5, 20,21 |
| A | FR 2 751 967 A (VIRBAC SA) 6 février 1998 (1998-02-06) revendications ---- | 1,20,21 |
| X | F. LOPEZ-CALAHORRA ET AL.: "Use of 3,3'-polymethylene-bridged thazolium salts plus bases as catalysts of benzoin condensation and its mechanistic implications: Proposal of a new mechanism in aprotic conditions" HETEROCYCLES, vol. 37, no. 3, 1994, pages 1570-1597, XP002141688 page 1595 -page 1596 ---- | 15 |
| X | D.D.LIBMAN ET AL.: "Somes bisquaternary salts" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1952, pages 2305-2307, XP002141689 LETCHWORTH GB page 2306 ----- | 15 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres des familles de brevets

Dem. internationale No

PCT/FR 00/02122

| Document brev. cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|--|------------------------|--|--|
| US 3278537 A | 11-10-1966 | BE 647159 A DE 1470368 A FR 1403095 A CH 465618 A | 27-10-1964 11-02-1971 29-10-1965 |
| US 3131220 A | 28-04-1964 | AUCUN | |
| FR 2751967 A | 06-02-1998 | BR 9710629 A CN 1232388 A EP 0917465 A WO 9804252 A US 6096788 A | 17-08-1999 20-10-1999 26-05-1999 05-02-1998 01-08-2000 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)